

**ESTUDIO METABÓLICO DE LOS
NÓDULOS PULMONARES
SOLITARIOS MEDIANTE PET
(TOMOGRAFÍA DE EMISIÓN DE
POSITRONES) CON ^{18}F -FDG**



Fdo:

María del Carmen Pombo Pasín

DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA, RADIOLOXÍA
E SAÚDE PÚBLICA

FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2015





A mis padres y mi hermana



AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quisiera expresar mi agradecimiento a mi director de tesis el Dr. Álvaro Ruibal Morell, Catedrático de Radiología y Medicina Física de la USC y Jefe del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, por sus consejos y ayuda a la hora de realizar el presente trabajo, por su tiempo y esfuerzo, extendiendo el agradecimiento a mi co-director de tesis, Michel Herranz Carnero, Doctor en Medicina y Cirugía.

Al Dr. Miguel Garrido Pumar, FEA del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, por acompañarme durante las innumerables horas que duró este proceso, por su cariño, comprensión y apoyo incondicional en los momentos difíciles. Asimismo, por todos los conocimientos que me ha transmitido a lo largo de estos años y por ser un admirable ejemplo diario.

A la Dra. Virginia Pubul Nuñez, FEA del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, por sus constantes ánimos y por brindarme su amistad.

A la Dra. Aida Sánchez Salmón, actualmente FEA del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Universitario de Cruces, por haberme facilitado acceder a los estudios PET de los pacientes del Servicio que constituyen el material de esta tesis y al Dr. Bogdan Ciobotaru, por su optimismo contagioso y su sentido del compañerismo.

A la Dra. Anaberta Bermúdez y el Dr. Anxo Martínez de Alegría, del Servicio de Radiología del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, por su colaboración desinteresada facilitándome imágenes de interés.

A aquellos facultativos y residentes que forman o han formado parte en algún momento del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico de Santiago de Compostela, por contribuir a mi formación en este campo.

A Manuel Pérez García, ATS del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, por formar parte de mi equipo de tarde, por su colaboración, disposición y su calidad humana.

A las técnicas del Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela que posibilitaron la obtención de las imágenes PET, en especial a Luz Suárez Lavandeira por ayudarme a recuperar imágenes de estudios que a mí se me resistían. Asimismo quisiera mostrar mi agradecimiento al personal de enfermería, una parte imprescindible en este estudio.

Al equipo de Archivos Hospitalarios, en especial a Jorge, por su apoyo para recuperar las historias clínicas de todos los enfermos así como por haberme facilitado un lugar donde revisarlas.

Y, sobre todo, quisiera agradecerle a mi familia (a mis padres y a mi hermana Sandra) su inestimable ayuda, en todo lo posible y, también, en lo imposible.... Sin ellos no hubiera sido posible la realización de este trabajo de Tesis Doctoral. Por su disponibilidad y su paciencia ¡muchas gracias!.

En definitiva, a todos aquellos que contribuyeron en la realización de este estudio.



Estudio metabólico de los nódulos pulmonares solitarios mediante PET (Tomografía de Emisión de Positrones) con ^{18}F -FDG

RESUMO

Os nódulos pulmonares solitarios (NPS) son un achado radiolóxico común, con frecuencia detectados incidentalmente. É esencial facer un diagnóstico o máis precoz posible dos mesmos xa que, aínda que a maioría son de orixe benigna, poden representar o estadio inicial dun cancro de pulmón. A Tomografía de Emisión de Positróns (PET) con ^{18}F -FDG é unha técnica diagnóstica que axuda na diferenciación dos nódulos pulmonares benignos e malignos. O noso traballo ten coma obxectivo analizar a nosa experiencia na caracterización dos NPS de orixe indeterminada por estudo FDG-PET, avaliar o comportamento metabólico destas lesións a través do valor do SUVmáx estudando unha posible correlación con outros parámetros clínico-radiolóxicos e determinar a utilidade diagnóstica da técnica no noso medio, definindo as posibles causas de falsos positivos e negativos da proba.

PALABRAS CHAVE: Nódulo pulmonar solitario, PET, ^{18}F -FDG, diagnóstico, cancro de pulmón.

RESUMEN

Los nódulos pulmonares solitarios (NPS) son un hallazgo radiológico común, frecuentemente detectado de forma casual. Es fundamental establecer un diagnóstico lo más precoz posible de los mismos, ya que, aunque la mayoría son de origen benigno pueden representar el estadio inicial de un cáncer de pulmón. La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con ^{18}F -FDG es una técnica de diagnóstico que ayuda en la diferenciación de los nódulos pulmonares benignos con respecto a los malignos. Este trabajo tiene como objetivo analizar nuestra experiencia en la caracterización de los NPS de origen indeterminado mediante el estudio FDG-PET, evaluar el comportamiento metabólico de estas lesiones a través del valor SUVmáx estudiando una posible correlación con otros parámetros clínico-radiológicos, así como determinar la utilidad diagnóstica de esta técnica en nuestro medio definiendo, además, las posibles causas de falsos positivos y negativos de la prueba.

PALABRAS CLAVE: Nódulo pulmonar solitario, PET, ^{18}F -FDG, diagnóstico, cáncer de pulmón.

ABSTRACT

Solitary pulmonary nodules (SPN) are common radiological findings, which are incidentally detected in most cases. It is essential to establish a diagnosis for NPS as early as possible, because, although most of them have a benign origin, they may represent the early stage of a lung cancer. The positron emission tomography (PET) with ^{18}F -FDG is a diagnostic technique that helps in the differentiation between benign pulmonary nodules and malignant ones. The aim of this work is to analyze our experience in the characterization of the undetermined origin NPS by FDG-PET, to evaluate the metabolic behavior of these lesions using the SUVmax value by studying a possible correlation with other clinical-radiological parameters, to establish the diagnostic utility of this technique in our environment and to define the potential causes of false positive and negative test.

KEYWORDS: Solitary pulmonary nodule, PET, ^{18}F -FDG, diagnosis, lung cancer,





ÍNDICE DE ABREVIATURAS



ÍNDICE DE ABREVIATURAS

3D: Tres dimensiones

⁶⁸Ge: Germanio-68

ACCP (American College of Chest Physicians): Colegio Americano de Médicos Torácicos

AD: Adenocarcinoma

AIS: Adenocarcinoma “in situ”

Antec: Antecedente

ATS (American Thoracic Society): Sociedad Torácica Americana

a-p: Anatomía patológica.

AUC (Area Under Curve): Área bajo la curva

BAG: Biopsia con aguja gruesa

BAL: Lavado broncoalveolar

BAS: Broncoaspirado

BB: Biopsia bronquial

BC: Broncoscopia

BCL-2 (B-Cell Lymphoma 2): Proteína 2 de la leucemia/linfoma de células B

BGO (Bismuth Germanium Oxide): Germanato de bismuto

BONO: Bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa

BTB: Biopsia transbronquial

CAD (Computer Assisted Detection): Sistemas de ayuda para la detección por ordenador

CB: Cepillado bronquial

CBA: Carcinoma bronquioloalveolar

CPNCP: Carcinoma pulmonar no de células pequeñas.

CHUS: Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

cig/día: Cigarrillos/día

cm: Centímetros

COX-2: Ciclooxygenasa 2

Curva ROC (Receiver Operating Characteristic): Curva característica operativa del receptor

CVF: Capacidad vital forzada

dcho: Derecho

DAR (Dose Absortion Ratio): Porcentaje diferencial de absorción

DE: Desviación estándar

DM: Diabetes mellitus

DUR (Dose Uptake Ratio): Porcentaje diferencial de captación

E: Especificidad

EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor): Receptor del factor de crecimiento epidérmico

Ej.: Ejemplo

EPI: Carcinoma eoidermoide

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

ERS (European Respiratory Society): Sociedad Europea de Enfermedades Respiratorias

Etc: Etcétera

FN: Falso negativo

FOV (Field Of View): Campo de visión

FP: Falso positivo

GGO (Ground-Glass Opacity): Opacidad en vidrio deslustrado

GLUT-1 (Glucose Transporter-1): Transportador de glucosa 1

GLUT-3 (Glucose Transporter-3): Transportador de glucosa 3

HIF-1 α (Hipoxia Inducible Factor-1 α): Factor inducible por hipoxia 1 α

HK-1 (Hexokinase 1): Hexoquinasa 1

HK-2 (Hexokinase 2): Hexoquinasa 2

IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer): Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón

INC: Instituto Nacional del Cáncer

INF: Infección o inflamación aguda

izqdo: Izquierdo

m: meses

MBq: MegaBecquerelios

mCi: Milicurios

MIA (Minimally Invasive Adenocarcinoma): Adenocarcinoma mínimamente invasivo

MIB-1 (Mindbomb E3 Ubiquitin Protein Ligase 1): Proteína ligasa de la ubiquitina E3, también denominado Ki-67

MIP (Maximum Intensity Projection): Proyección de máxima intensidad

mm: Milímetros

MNPS: Micronódulo pulmonar solitario

Mtx: Metástasis

nº: Número

NHC: Número de historia clínica

NPS: Nódulo pulmonar solitario

OM: Otros tumores malignos

OMS: Organización Mundial de la Salud

OS-EM (Ordered Subset Expectation Maximization): Subconjuntos Ordenados de Maximización de Expectativa

PAAF: Punción aspiración con aguja fina

paq/año: Paquetes/año

PET (Positron Emission Tomography): Tomografía por emisión de positrones

PM: Probabilidad de malignidad

Pt: Patología

PTB: Punción transbronquial

RC: Relación de contraste

ROI (Region of Interest): Región de interés

RxT: Radiografía de tórax

S: Sensibilidad

SAOS: Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño

SEPAR: Sociedad Española de Patología Respiratoria y Cirugía Torácica

SPSS (Statistical Package for Social Sciencies): Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales

SUV (Standarized Uptake Value): Valor estándar de captación

SUV_{máx} (Standarized Uptake Value Maximum): Valor estándar de captación máximo.

SUR (Standarized Uptake Ratio): Índice estándar de captación

TBC: Tuberculosis

TC: Tomografía computarizada

TD: Tiempo de duplicación de volumen

TEP: Tromboembolismo pulmonar

TmB: Tumores benignos

TFN: Tasa de falsos negativos

TFP: Tasa de falsos positivos

UH: Unidades Hounsfield

VATS (Video-Assisted Thoracic Surgery): Cirugía videotoroscópica asistida

VEF1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor): Factor de crecimiento endotelial vascular

VN: Verdadero negativo

VP: Verdadero positivo

VPP: Valor predictivo positivo

VPN: Valor predictivo negativo

Vs: Versus









ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	3
1.1. DEFINICIÓN DE NÓDULO PULMONAR SOLITARIO	3
1.2. FRECUENCIA	3
1.3. ETIOLOGÍA	4
1.3.1. NPS benignos	4
1.3.2. NPS malignos	4
1.4. LA SITUACIÓN CLÍNICA. POSIBLE MALIGNIDAD DE LA LESIÓN Y NECESIDAD DE ESTABLECER UN DIAGNÓSTICO PRECOZ	6
1.5. ABORDAJE DIAGNÓSTICO DEL NÓDULO PULMONAR	6
1.5.1. Historia clínica	7
1.5.1.1. Tabaquismo	7
1.5.1.2. Edad	7
1.5.1.3. Antecedente de patología neoplásica maligna	8
1.5.2. Pruebas de laboratorio	9
1.5.3. Técnicas de imagen radiológica	9
1.5.3.1. Radiografía de tórax (RxT)	9
<i>1.5.3.1.1. Tamaño</i>	10
<i>1.5.3.1.2. Márgenes de la lesión</i>	10
<i>1.5.3.1.3. Calcificación</i>	10
<i>1.5.3.1.4. Crecimiento</i>	11
<i>1.5.3.1.5. Localización</i>	11

1.5.3.2. Tomografía computarizada (TC)	12
<i>1.5.3.2.1. Atenuación nodular</i>	13
<i>1.5.3.2.2. Realce tras la administración de contraste</i>	15
<i>1.5.3.2.3. Evaluación de la velocidad de crecimiento</i>	16
<i>1.5.3.2.4 Nódulos satélites</i>	16
1.5.3.3. Resonancia magnética nuclear (RMN)	17
1.5.4. Estimación de la probabilidad de malignidad. Modelos de predicción clínica	18
1.5.5. Tomografía por emisión de positrones (PET)	20
1.5.5.1. Introducción	20
1.5.5.2. Utilidad de la PET en el estudio del NPS	21
<i>1.5.5.2.1. Diagnóstico diferencial de malignidad</i>	21
<i>1.5.5.2.2. Estadificación del NPS</i>	22
<i>1.5.5.2.3. Utilidad pronóstica</i>	22
1.5.5.3. Valoración del estudio PET	23
<i>1.5.5.3.1. Análisis cualitativo o visual</i>	23
<i>1.5.5.3.2. Análisis semicuantitativo</i>	23
<i>1.5.5.3.3. Valoración visual vs semicuantitativa</i>	25
1.5.5.4. Falsos positivos	25
1.5.5.5. Falsos negativos	26
1.5.5.6. Rentabilidad diagnóstica	26
1.5.5.7. Coste-eficacia de la PET en el estudio del NPS	26
1.5.6. Técnicas de diagnóstico histológico	27
1.5.6.1. Citología de esputo	27

1.5.6.2. Broncoscopia	28
1.5.6.3. Punción aspiración con aguja fina (PAAF) transtorácica	30
1.5.6.4. Procedimientos quirúrgicos	31
1.5.6.4.1. Videotoracoscopia asistida (VATS)	31
1.5.6.4.2. Toracotomía	32
1.5.7. Biomarcadores	32
1.5.8. Algoritmo diagnóstico del NPS	32
2. OBJETIVOS	41
2.1. OBJETIVO PRINCIPAL	41
2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	41
3. MATERIAL Y MÉTODOS	45
3.1. DISEÑO	45
3.2. ÁMBITO GEOGRÁFICO	45
3.3. PERÍODO DE ESTUDIO	45
3.4. POBLACIÓN DE ESTUDIO	45
3.4.1. Criterios de inclusión	45
3.4.2. Criterios de exclusión	46
3.5. MUESTRA	46
3.6. PROTOCOLO DE ESTUDIO	46
3.6.1. Flujo de pacientes	46
3.6.2. Recogida de información y manejo de los datos	47
3.7. ASPECTOS TÉCNICOS DE LAS PRUEBAS REALIZADAS	53
3.7.1. Broncoscopia	53
3.7.2. Tomografía computarizada (TC)	54

3.7.3. Tomografía por emisión de positrones (PET)	54
3.7.3.1. Instrumentación	54
3.7.3.2. Recogida de datos y manejo de imágenes	55
3.7.3.3. Protocolo de estudio PET	55
3.7.3.4. Procesado de las imágenes adquiridas	56
3.7.3.5. Evaluación e interpretación de las imágenes	56
3.7.3.5.1. <i>Análisis cualitativo o visual</i>	56
3.7.3.5.2. <i>Análisis semicuantitativo</i>	57
3.8. ANÁLISIS DE LOS DATOS	57
3.8.1. Descripción de la población de estudio	58
3.8.2. Estudio analítico	58
3.8.2.1. Comparación de poblaciones	58
3.8.2.2. Análisis de supervivencia	59
3.8.2.3. Análisis de la eficacia diagnóstica de la FDG-PET	59
4. RESULTADOS	63
4.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	63
4.2. ESTUDIO ANALÍTICO	66
4.2.1. Comparación de los subgrupos de estudio	66
4.2.1.1. Análisis comparativo del grupo de NPS benignos vs malignos	66
4.2.1.2. Características de los NPS malignos según fueran primitivos o metastásicos	69
4.2.1.2.1. <i>Análisis comparativo del grupo de NPS benignos vs NPS por adenocarcinoma</i>	70
4.2.1.2.2. <i>Análisis comparativo del grupo de NPS benignos vs NPS por carcinoma bronquioloalveolar</i>	72

4.2.1.2.3. <i>Análisis comparativo del grupo de NPS benignos vs NPS por carcinoma epidermoide</i>	74
4.2.1.2.4. <i>Análisis comparativo del grupo de NPS por carcinoma epidermoide vs NPS por adenocarcinoma</i>	76
4.2.1.2.5. <i>Análisis comparativo del grupo de NPS por patología neoplásica pulmonar primaria vs metastásica</i>	78
4.3. ESTUDIO EVOLUTIVO	80
4.3.1. Supervivencia según la naturaleza del NPS	80
4.3.2. Intervalo libre de enfermedad según la naturaleza del NPS	81
4.3.3. Periodo de seguimiento y recidivas según la naturaleza del NPS	83
4.4. ANÁLISIS DEL SUVmáx EN RELACIÓN A OTRAS VARIABLES DE ESTUDIO	83
4.4.1. Análisis del SUVmáx de acuerdo al tamaño del nódulo	83
4.4.2. Análisis del SUVmáx de acuerdo a la naturaleza del NPS	84
4.4.3. Análisis del SUVmáx de acuerdo al tipo histológico del NPS	85
4.4.4. Análisis del SUVmáx de acuerdo al grado tumoral del NPS	87
4.4.5. Análisis del SUVmáx de acuerdo a la localización del NPS	88
4.4.6. Análisis del SUVmáx de acuerdo a la supervivencia e intervalo libre de enfermedad	89
4.5. ANÁLISIS DE LAS CAUSAS DE FN Y FP EN EL ANÁLISIS VISUAL DEL ESTUDIO PET	91
4.6. ANÁLISIS DE LAS CAUSAS DE FN Y FP EN EL ANÁLISIS SEMICUANTITATIVO DEL ESTUDIO PET	93
4.7. RENTABILIDAD DE LA FDG-PET EN EL ESTUDIO DIAGNÓSTICO DEL NPS	95
4.8. CURVA ROC	97
5. DISCUSIÓN	101

5.1. UTILIDAD DE LA PET EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE MALIGNIDAD DEL NPS	102
5.1.1. Valoración del estudio PET	102
5.1.2. Análisis del SUV_{máx} en relación a otras variables de estudio	103
5.1.2.1. Análisis del SUV _{máx} de acuerdo al tamaño del nódulo	103
5.1.2.2. Análisis del SUV _{máx} de acuerdo a la naturaleza del NPS	105
5.1.2.3. Análisis del SUV _{máx} de acuerdo al tipo histológico del NPS	106
5.2.1.4. Análisis del SUV _{máx} de acuerdo al grado tumoral del NPS	107
5.2.1.5. Análisis del SUV _{máx} de acuerdo a la localización del NPS	108
5.2.1.6. Análisis del SUV _{máx} de acuerdo a la supervivencia e intervalo libre de enfermedad	108
5.1.3. Análisis de las causas de los falsos positivos y negativos	110
5.1.3.1. Falsos positivos	110
5.1.3.2. Falsos negativos	112
5.2. RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA	115
5.3. CURVA ROC	117
5.4. PAPEL DEL ESTUDIO PET EN EL ALGORITMO DIAGNÓSTICO	118
5.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	118
5.6. ESTRATEGIAS PARA INCREMENTAR LA RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA	120
5.6.1. Desarrollo de la tecnología PET	121
5.6.1.1. Nuevos radiofármacos	122
5.6.1.2. Otros	123
6. CONCLUSIONES	127
7. BIBLIOGRAFÍA	131



INTRODUCCIÓN



INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN DE NÓDULO PULMONAR SOLITARIO

El nódulo pulmonar solitario (NPS) se define radiológicamente como una lesión pulmonar intraparenquimatosa focal, redondeada u ovalada (1), bien o pobremente definida, menor de 3 cm (2), completamente rodeada de parénquima pulmonar, no asociada a otras lesiones radiológicas pleuro-parenquimatosas o mediastínicas relevantes que pudieran sugerir alguna otra patología, tales como adenopatías, atelectasia, neumonía o derrame pleural (3). Ocasionalmente se emplea el término de lesión focal para referirse a éste.

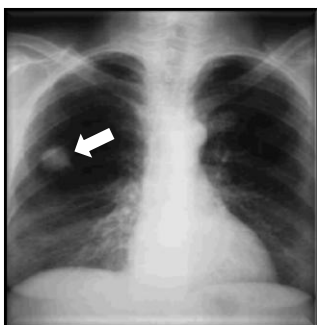


Figura 1: NPS en estudio radiográfico de tórax.

Si bien en épocas pasadas se consideraba que el tamaño de esta lesión podía alcanzar hasta los 6 centímetros de diámetro (1), actualmente se acepta que aquél debe ser ≤ 3 cm. Las lesiones mayores no están incluidas en esta definición y son consideradas masas pulmonares. Deben ser manejadas con la idea de que representan un carcinoma broncogénico mientras no se demuestre lo contrario (3), por lo que su diagnóstico y resección precoz son generalmente recomendables.

Hoy en día incluso hay autores que propugnan el abandono de la anterior definición y consideran dos entidades diferentes: el micronódulo pulmonar solitario (MNPS) que se caracterizaría por un diámetro de 1 a 5 mm y el NPS, con un diámetro entre 6 y 20 mm, considerando las lesiones de tamaño superior como masas (4). Otros autores establecen como límite de tamaño para el micronódulo, los 3 mm de diámetro (5).

1.2. FRECUENCIA

El hallazgo de un nódulo pulmonar solitario en una radiografía de tórax es una situación muy común en la práctica diaria. A menudo es descubierto de forma incidental en una radiografía o TC de tórax realizados con otros propósitos, siendo en el 90% de los casos un hallazgo casual (6). La prevalencia del NPS difiere entre los distintos estudios, siendo los principales factores que influyen en dicha variabilidad el empleo de diferentes técnicas radiológicas, las variaciones interobservador entre quienes interpretan las imágenes, el porcentaje de pacientes fumadores, el ámbito geográfico en el que se efectúe el estudio y el hecho de que se trate de estudios de despistaje en poblaciones con alto riesgo de malignidad o bien en poblaciones generales.

Se estima que en las radiografías de tórax realizadas por cualquier motivo se observa un NPS en un 0,09 a 7% (7) de los casos (aproximadamente en uno de cada 500 estudios radiográficos (8) realizados en adultos), si bien esta incidencia es muy superior en la tomografía computarizada (TC), donde se detectan NPS hasta en el 51% de los pacientes fumadores de más de 50 años de edad (9), generalmente subcentimétricos. Con el creciente uso de la TC, los nódulos pulmonares solitarios son detectados cada vez con mayor frecuencia.

1.3. ETIOLOGÍA

El NPS constituye la manifestación radiológica de múltiples enfermedades. Su etiología es muy diversa (ver Tabla 1), siendo causado por una gran variedad de procesos benignos y malignos, por lo que su diagnóstico diferencial es amplio. Incluye lesiones infecciosas, enfermedades inflamatorias, alteraciones vasculares, traumáticas, anomalías congénitas, así como neoplasias benignas y de naturaleza maligna (10). La mayor parte de los nódulos se deben, sin embargo, sólo a unas pocas entidades, siendo las más frecuentes los granulomas, el carcinoma pulmonar primario y los hamartomas (10,11).

1.3.1. NPS benignos

El 50-60% de los NPS suelen ser lesiones benignas, de las cuales el 80% son procesos inflamatorios (12), la mayoría granulomas infecciosos, que constituyen la etiología más frecuente. La tuberculosis y las infecciones por hongos (histoplasmosis y coccidiomicosis) son las principales causas de éstos. Aproximadamente un 10% se deben a hamartomas (13), que constituyen la tercera causa global de NPS, y otro 10% restante son ocasionados por diversos trastornos menos frecuentes, como granulomas no infecciosos y otros tumores benignos.

1.3.2. NPS malignos

Aproximadamente el 40-50% de los NPS son malignos (14), aunque la cifra varía ampliamente en las diversas series según la definición empleada o los criterios de selección de los pacientes, oscilando entre el 10 y 68% (1). Casi una tercera parte de todos los NPS pueden corresponder a un carcinoma primario y cerca de una cuarta parte a metástasis pulmonares solitarias (8), siendo las más frecuentes aquellas cuyo origen son los carcinomas escamosos de cabeza y cuello, adenocarcinomas de mama, riñón, sarcomas (15), colon y melanomas.

Todos los subtipos histológicos del carcinoma pulmonar primario pueden manifestarse en estadios iniciales como un NPS, aunque ello tiene lugar principalmente en los adenocarcinomas (representando el 13-38% de todos los NPS y un 27-47,7% de las lesiones de naturaleza maligna) y en los carcinomas epidermoides (18-29% de todos los NPS y entre un 36-37,1% de las lesiones malignas) (16,17). Los carcinomas de células pequeñas y los carcinoides también pueden presentarse como un NPS, aunque con mucha menor frecuencia (18).

Los tumores metastáticos extrapulmonares representan entre un 10-30% de los nódulos malignos resecados (19). Aunque lo habitual es su presentación como nódulos pulmonares múltiples, en ocasiones lo hacen como NPS. En el caso de pacientes con antecedentes de patología oncológica extratorácica, la presencia de un NPS se asocia a la posibilidad que éste sea una metástasis hasta en un 49% de los casos (20).

El espectro etiológico de los NPS en pacientes inmunosuprimidos o trasplantados es diferente, así como en los infectados por el VIH. En ellos predominan las infecciones, linfomas y otras neoplasias (21).

<p><u>BENIGNAS</u></p> <p>INFECCIOSAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • GRANULOMAS: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tuberculosis ○ Fúngicos: Histoplasmosis, Coccidiomycosis, criptococosis, blastomycosis ○ Micobacterias atípicas ○ Brucelosis • OTRAS INFECCIONES: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aspergiloma ○ Nocardia ○ Neumonía ○ Parásitos: Echinococo, Dirofilaria immitis, ascaridiasis. ○ Pneumocystis jiroveci ○ Absceso: Bacteriano, amebiano, fúngico. ○ Émbolo séptico <p>INFLAMATORIAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sarcoidosis • Artritis reumatoide • Granulomatosis de Wegener <p>NEOPLASIAS BENIGNAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hamartoma • Condroma • Fibroma • Lipoma • Tumor neuronal (Schwanoma, neurofibroma) • Hemangioma o Pseudotumor inflamatorio • Endometriosis • Granuloma de células plasmáticas <p>VASCULARES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Malformación arterio-venosa • Infarto pulmonar • Hematoma • Aneurisma de la arteria pulmonar • Varices venosas pulmonares <p>MALFORMACIONES CONGÉNITAS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Quiste broncogénico • Atresia bronquial con impactación mucoide • Secuestro pulmonar • OTRAS: Mucocoele, Nódulo linfático intrapulmonar, Neumonía lipoidea, Atelectasia redonda, Amiloidosis, BONO, Pseudotumor (líquido loculado), Engrosamiento pleural, Bulla infectada, cicatriz pulmonar, Fractura costal, Cuerpo extraño, Otras 	<p><u>MALIGNAS</u></p> <p>CARCINOMA BRONCOGÉNICO</p> <ul style="list-style-type: none"> • CARCINOMA DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS <ul style="list-style-type: none"> ○ Adenocarcinoma ○ Carcinoma células escamosas (epidermoide) ○ Carcinoma de células grandes ○ Carcinoma adenoescamoso • CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS <p>METÁSTASIS SOLITARIAS</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Colon ○ Mama ○ Cabeza y cuello ○ Melanoma ○ Riñón ○ Sarcoma ○ Tumores de células germinales ○ Otros <p>CARCINOIDE</p> <p>LINFOMA PULMONAR</p> <p>OTROS: SARCOMA, TERATOMA, LEIOMIOMA</p>
--	---

Tabla 1. Etiología del NPS.

1.4. LA SITUACIÓN CLÍNICA. POSIBLE MALIGNIDAD DE LA LESIÓN Y NECESIDAD DE ESTABLECER UN DIAGNÓSTICO PRECOZ

El primer objetivo clínico ante un NPS es determinar su naturaleza maligna o benigna, lo cual plantea un problema diagnóstico importante suponiendo un gran reto para el facultativo en su práctica diaria.

El interés de una cuidadosa evaluación con el fin de establecer un diagnóstico preciso en estas lesiones se basa en que éste puede constituir el primer signo de una patología maligna, sobre todo en el caso de los adenocarcinomas. La prevalencia de malignidad en las series, que incluyen todos los pacientes con NPS en general es más baja (10%) que la de las series que incluyen sólo NPS intervenidos, ya que éstas seleccionan los nódulos con mayor probabilidad de malignidad (22). En general, en éstas se estima que aproximadamente el 60-80% de los nódulos pulmonares resecados son de etiología maligna (15,23), preferentemente de origen primario pulmonar. La incidencia del cáncer pulmonar se ha incrementado rápidamente desde inicios del siglo pasado y actualmente constituye la segunda causa más común de cáncer tanto en hombres como en mujeres en Europa y Estados Unidos, representando la principal causa de mortalidad por carcinoma a nivel mundial en el mundo occidental (24).

Teniendo en cuenta lo anterior, el clínico debe tratar de establecer este diagnóstico lo más precozmente posible para determinar si la lesión debe ser resecada quirúrgicamente o bien puede mantenerse bajo observación.

En el caso de las lesiones malignas el pronóstico dependerá del estadio en el momento de la presentación. Ha de tenerse en cuenta que el carcinoma broncogénico tiene mucho mejor pronóstico cuando se presenta como un NPS, con una tasa estimada de resecabilidad próxima al 85% (25) y una supervivencia que puede alcanzar el 60-80% a cinco años (26) frente al 5% o menos en aquellos pacientes que presentan enfermedad diseminada (estadio IIIB o IV) en el momento del diagnóstico (27). Por lo tanto, un diagnóstico oportuno y preciso de la etiología de un NPS es esencial para proporcionar al paciente en el que se trate de una neoplasia pulmonar maligna un adecuado tratamiento y optimizar sus posibilidades de curación.

Se persigue además, evitar la morbilidad que conlleva la realización de ciertos procedimientos diagnósticos invasivos. Existen datos de series quirúrgicas que indican que hasta un 60% de los nódulos pulmonares resecados podrían ser, de hecho, benignos (28). Esta cifra supone que más de la mitad de pacientes son sometidos a procedimientos invasivos innecesarios.

Se requiere pues, una óptima evaluación y manejo del NPS para identificar rápidamente y encaminar hacia la cirugía todos los pacientes con nódulos malignos operables con el fin de mejorar las tasas de supervivencia, evitando la morbilidad y la mortalidad asociada a procedimientos innecesarios a aquellos pacientes que presenten una enfermedad benigna.

1.5. ABORDAJE DIAGNÓSTICO DEL NÓDULO PULMONAR

La adecuada valoración de todo NPS incluye un cuidadoso manejo de la historia clínica del paciente y sus factores de riesgo, de forma conjunta con los resultados de las pruebas de imagen, para desarrollar una estrategia individualizada.

1.5.1. Historia clínica

La aproximación diagnóstica inicial implica realizar una cuidadosa evaluación del enfermo y una rigurosa historia clínica. Si bien la mayoría de los pacientes (alrededor de las 3/4 partes de ellos) son asintomáticos (16), ocasionalmente pueden presentar clínica atribuible al NPS como tos, broncorrea, hemoptisis, dolor torácico y algunas manifestaciones sistémicas como anorexia, fiebre o pérdida de peso entre otras. Cuando el paciente presenta síntomas aumenta la probabilidad de malignidad.

Es importante llevar a cabo una minuciosa anamnesis que incluya los antecedentes de tuberculosis, riesgos laborales, hábito tabáquico y las enfermedades sistémicas que padezca el enfermo, prestando especial atención a los factores de riesgo para malignidad, que pueden ayudar al clínico a identificar a aquéllos que presentan mayor probabilidad de tener un NPS de origen maligno.

Entre los principales **factores clínicos de riesgo** que se han de valorar, cabe destacar:

1.5.1.1. Tabaquismo

Constituye el factor clínico predictor de malignidad más importante en una lesión nodular pulmonar. En estos pacientes, el riesgo se relaciona con el consumo actual o antiguo de cigarrillos, siendo mayor en aquellos con una larga historia de hábito tabáquico (29). El riesgo de carcinoma pulmonar en varones fumadores es 10 veces mayor que en no fumadores (30) y 15-35 veces mayor si se trata de fumadores importantes (9,29).

El riesgo de malignidad es dosis dependiente, aumentando de forma directamente proporcional al número de paquetes/año fumados y a la cuantía en la inhalación del humo del tabaco. Así, los fumadores descritos en la literatura como “duros” (>15 cigarrillos/día) presentan un riesgo mayor que los fumadores “blandos” (<15 cigarrillos/día) (31).

La incidencia de carcinoma broncogénico deja de aumentar después de abandonar el consumo de tabaco, y disminuye de forma significativa a partir del quinto año del cese siendo un 80-90% menor a los 15 años (32), aunque jamás llega a descender a los niveles de aquellas personas que nunca fumaron (33,34). Asimismo, se ha observado que la exposición involuntaria al humo del tabaco también se asocia a un incremento del riesgo de cáncer de pulmón (alrededor del 20-30%) en comparación con los no fumadores (29,35).

1.5.1.2. Edad

La probabilidad de malignidad aumenta con la edad. Mientras el cáncer de pulmón es raro antes de los 40 años, su incidencia aumenta de forma constante entre los 40 y 80 años, dependiendo de la edad en la que el paciente comenzó a fumar (36). Se han publicado estudios demostrando que los enfermos mayores de 50 años presentan una incidencia de lesiones malignas del 65%, frente a un 33% en aquellos de menor edad (16).

1.5.1.3. Antecedente de patología neoplásica maligna

El riesgo de desarrollar una nueva neoplasia maligna es mayor en pacientes con historia de carcinoma pulmonar o extrapulmonar previo con respecto a la población general, probablemente en relación con una predisposición genética y la exposición a agentes cancerígenos comunes.

Mery y cols. (37), comprobaron una relación estadísticamente significativa entre la historia de carcinoma previo y la probabilidad de malignidad de un NPS, describiéndose naturaleza maligna en el 63% de los NPS de pacientes que no presentaban historia de carcinoma previo, en un 82% de los pacientes con historia de carcinoma pulmonar y en un 79% de los pacientes con historia de carcinoma extrapulmonar. En estos últimos, la probabilidad de que un NPS represente una metástasis depende de la histología del tumor primario. Se ha referido que un carcinoma broncogénico previo tratado con éxito conlleva un incremento del riesgo de desarrollar un nuevo cáncer de pulmón de aproximadamente un 2% por año (38).

El riesgo se incrementa también notablemente si existen antecedentes de carcinoma de pulmón en familiares de primer grado, habiéndose descrito la existencia de una susceptibilidad genética al cáncer de pulmón (39,40).

Otros parámetros que han demostrado aumentar la probabilidad de malignidad en el NPS (ver Tabla 2) son: la historia de exposición ocupacional a agentes carcinógenos como el asbesto (41), que incrementa el riesgo de cáncer pulmonar teniendo efecto sinérgico con el tabaco (42); la exposición a sustancias radiactivas como el uranio (43) o el radón (44), a metales pesados como el cadmio y el cromo, el sílice, el arsénico o la polución ambiental (42). Las enfermedades pulmonares previas que condicionan un deterioro ventilatorio obstructivo grave en las pruebas de función pulmonar, la fibrosis pulmonar y la neumoconiosis también incrementan esta probabilidad.

La influencia según el sexo muestra resultados contradictorios. Existen trabajos que no asocian una mayor incidencia de malignidad en los NPS según el sexo del paciente (13), mientras que otras publicaciones más recientes señalan que, en situación de similar de consumo de tabaco, las mujeres tienen mayor riesgo de padecer cáncer de pulmón que los varones (36).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	BENIGNAS	MALIGNAS
FACTORES EXTRÍNSECOS		
Tabaquismo	Ausente	Presente
Exposición a carcinogénicos	Ausente	Presente
Zona endémica para enfermedades granulomatosas	Presente	Ausente
Exposición a agentes carcinogénicos	Ausente	Presente
FACTORES INTRÍNSECOS		
Edad	< 35años	> 50 años
EPOC		Grave
Fibrosis pulmonar	Ausente	Presente
Antecedentes de neoplasia	Ausente	Presente

Tabla 2. Principales factores clínicos de riesgo para malignidad a valorar en el NPS.

También debe someterse al paciente a un completo examen físico, si bien en la mayoría de los casos no aportará datos significativos.

1.5.2. Pruebas de laboratorio

Entre las pruebas a realizar se ha de incluir la prueba cutánea de reacción tuberculínica (PPD) para identificar exposición a la TBC pulmonar, aunque ésta presenta un valor diagnóstico muy modesto, pues su positividad no implica una etiología concreta y su resultado negativo tampoco la excluye. Por otro lado, la baciloscopia y el cultivo de micobacterias suelen ser poco rentables. Debemos resaltar que las características clínicas suelen ser inespecíficas (1) así como los resultados de laboratorio, y pueden no ser capaces de distinguir entre enfermedades benignas y malignas, siendo precisa la realización de estudios complementarios adicionales.

1.5.3. Técnicas de imagen radiológica

Las características radiológicas del NPS objetivadas en los estudios morfológicos de imagen que incluyen la radiografía de tórax (RxT) y la tomografía computarizada (TC), pueden ayudar al clínico en el diagnóstico diferencial de la lesión.

1.5.3.1. Radiografía de tórax (RxT)



Figura 2: Radiografía de tórax.

La RxT es la que habitualmente nos alerta acerca de la existencia de una lesión sospechosa y es la primera prueba de imagen a realizar en el estudio del NPS. Su objetivo es establecer el diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y malignas de forma no invasiva y con la mayor seguridad posible. Tras descartar artefactos o lesiones pseudonodulares como fracturas costales, lesiones cutáneas, presencia de dispositivos externos al paciente, posibles variantes anatómicas o áreas de material compuesto de mayor opacidad (45), confirmando que el nódulo tenga aspecto de tal en todas las proyecciones, se ha de comprobar que se trate realmente de una lesión única, ya que hasta en un 20% de pacientes el TC realizado posteriormente demuestra la presencia de múltiples nódulos pulmonares (46).

Una vez confirmada la existencia del nódulo, se debe proceder a determinar las características del mismo, ya que su aspecto radiológico servirá como primera aproximación en la estimación de la probabilidad de malignidad de la lesión.

La comparación con estudios previos de imagen es habitualmente el primer paso en la evaluación de estos nódulos.

Las principales **características radiológicas** a evaluar incluyen:

1.5.3.1.1. Tamaño

Se ha reconocido una correlación entre la prevalencia de malignidad en el NPS y el tamaño nodular, de tal manera que a mayor tamaño de la lesión mayor probabilidad de malignidad. Un estudio realizado en la Clínica Mayo, que implicó a 1.500 enfermos, encontró que los nódulos <4 mm presentan una probabilidad de malignidad del 1%, mientras que aquellos ≥ 3 cm tienen un 90% de probabilidades de ser cáncer (47). Wahidi y cols. (48), analizaron ocho estudios comparando el tamaño nodular y la frecuencia de malignidad. Este trabajo reveló que los NPS con un diámetro menor de 5 mm tenían una tasa de malignidad menor de 1%, los de tamaño comprendido entre 5-10 mm eran malignos en un 6-28% de los casos y las lesiones > de 2 cm presentaban una probabilidad de malignidad de 64-82%. Aunque la mayoría de los nódulos malignos presentan un mayor diámetro, no existe un criterio de tamaño que permita establecer o descartar su malignidad de forma definitiva.

1.5.3.1.2. Márgenes de la lesión

Otro elemento radiológico a analizar son las características de los bordes de la lesión (ver Figura 3). Los márgenes irregulares o espiculados (patológicamente debidos a una reacción desmoplásica) sugieren malignidad (45) con un elevado valor predictivo de aproximadamente un 90% (49) que justifica, por sí mismo, una actitud diagnóstica más agresiva. Éstos por sí solos, sin embargo, no son un discriminador contundente de la malignidad de una lesión, pudiendo encontrarse en el 10% de las lesiones benignas (50) tales como la neumonía organizada, la neumonía lipoidea o lesiones por fibrosis (11). Las lesiones de contorno lobulado conllevan un riesgo intermedio de malignidad de aproximadamente de un 60% (52). Finalmente, las lesiones benignas tienden a presentarse bien delimitadas con bordes regulares y lisos, aunque se ha descrito que hasta el 20% de éstas resultan posteriormente ser de naturaleza maligna (53,50), fundamentalmente metástasis o carcinoides (54).

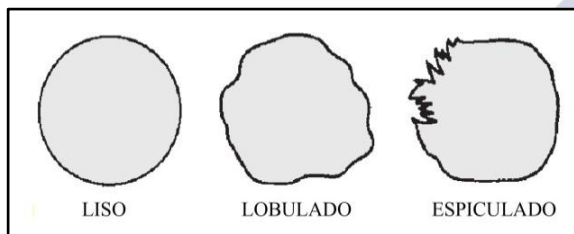


Figura 3: Patrones de márgenes del NPS.
Modificado de Bunyaviroch (51).

1.5.3.1.3. Calcificación

La presencia de calcificación en el interior de un nódulo resulta sugestiva de etiología benigna, constituyendo uno de los hallazgos más importantes empleados a la hora de establecer el diagnóstico diferencial entre la benignidad/malignidad del mismo. No obstante, el 38-63% de las lesiones benignas no están calcificadas (45).

Los cuatro patrones de calcificación que se asocian a benignidad (8) son: la calcificación central, laminado o concéntrico, difuso y el patrón en "palomitas de maíz" (ver Figura 4). Los tres primeros son típicos de infecciones granulomatosas, como la tuberculosis pulmonar (TBC) o la histoplasmosis, en tanto que el clásico "patrón en palomitas de maíz" se observa con mayor frecuencia en hamartomas, pudiendo encontrarse hasta en un 30% de éstos (55). Cuando se visualiza uno de estos patrones, la probabilidad de benignidad del NPS se aproxima al 100% no siendo necesario llevar a cabo seguimiento radiológico adicional (56).

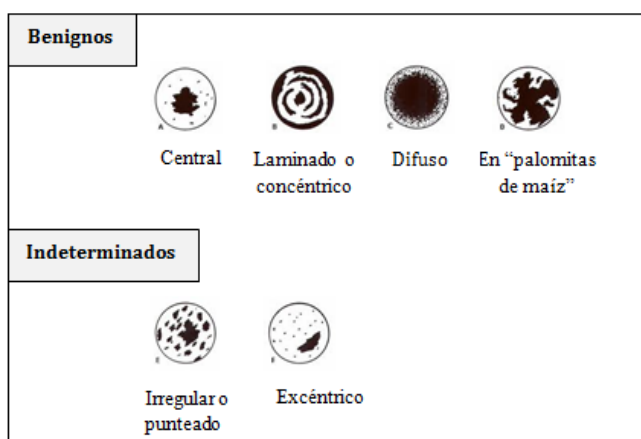


Figura 4: Patrones de calcificación. Modificado de Lillington (57).

Los patrones de calcificación excéntrica o irregular pueden encontrarse en procesos benignos y malignos (57), considerándose indeterminados, aunque son más características de estos últimos (5). Pueden existir metástasis calcificadas en el osteosarcoma, condrosarcoma, cáncer de tiroides (57) y carcinomas mucinosos (ovario, colon).

La radiografía simple de tórax no es muy sensible en la detección de calcificaciones en el interior de un NPS, demostrando una sensibilidad únicamente del 50% y una especificidad del 87% (58).

Por otro lado, ocasionalmente puede sugerir falsamente la existencia de calcio en el interior de un nódulo orientando hacia un origen benigno de éste. En un trabajo publicado por Berger y cols. (59), se demostró que un 7% de las lesiones nodulares consideradas como calcificadas en el estudio radiológico convencional carecían de calcio en el TC pudiendo ser potencialmente malignas. Tanto la presencia o no de calcificación, como la existencia de los patrones descritos, son visualizados más fácilmente en el estudio TC que en el estudio radiológico.

1.5.3.1.4. Crecimiento

Es importante valorar radiografías previas, realizando un estudio comparativo entre los hallazgos objetivados en la radiografía actual y en otra realizada anteriormente para poder establecer si ha habido crecimiento o algún cambio significativo en la lesión nodular. Siempre que se disponga de estudios radiográficos previos, éstos deben ser evaluados, ya que hasta un 90% de los NPS malignos pueden ser visibles en estudios retrospectivos (60). La falta de crecimiento de un nódulo pulmonar en un período de dos años constituye un fuerte indicador de benignidad (50), salvo en los nódulos pulmonares subsólidos donde la observación se extiende como mínimo 3 años (3,61). En caso de no disponer de radiografías previas o si se demuestra que la lesión ha variado de tamaño, serían precisos estudios adicionales.

1.5.3.1.5. Localización

Varios estudios han demostrado que el 70% de los NPS malignos se localizan en los lóbulos superiores, posiblemente debido a que hay una mayor concentración de carcinógenos

inhalados consecuencia del humo del cigarrillo en dicha zona (62), siendo más frecuentes en el pulmón derecho, mientras que dos tercios de los nódulos pulmonares metastásicos afectan a los lóbulos inferiores (63,5). Los nódulos benignos se distribuyen por igual en los lóbulos superiores e inferiores, presentando los granulomas y los nódulos linfáticos intrapulmonares predilección por la localización subpleural (64). Este criterio de localización, sin embargo, no puede ser empleado por sí mismo como predictor de malignidad.

En resumen, los hallazgos radiológicos que resultan altamente sugestivos de malignidad en un NPS (ver Tabla 3) son: un mayor tamaño y un borde nodular irregular o espiculado. Por el contrario, la presencia de calcificaciones o la estabilidad de la lesión durante más de 2-3 años se considera que apuntan hacia la benignidad.

ORIENTAN A BENIGNIDAD	ORIENTAN A MALIGNIDAD
Menor tamaño	Mayor tamaño
Bordes lisos, bien definidos	Bordes espiculados o irregulares
Calcificación central, difusa, laminada o en "palomitas de maíz"	Ausencia de calcificaciones o calcificación excéntrica o irregular
Estabilidad superior a 2-3 años en RxT de control	Crecimiento en RxT de control

Tabla 3: Principales factores de riesgo radiológicos a valorar en el NPS.

De forma general, el estudio de las características morfológicas del nódulo evidenciadas mediante la RxT puede contribuir en el diagnóstico diferencial del NPS cuando éste presenta características típicas de benignidad o malignidad, pero la tipificación precisa de estas lesiones en la radiografía convencional es limitada, existiendo un considerable solapamiento entre ambos grupos (45). Además, ha de tenerse en cuenta que este estudio no aporta información precisa de ciertas características como la existencia de cavitaciones o de lesiones satélites, haciendo necesaria la realización de exámenes adicionales. Otra de las principales limitaciones de la RxT son una baja sensibilidad en lesiones de tamaño inferior a un centímetro, que pudieran pasar desapercibidas, y en nódulos de localización periférica o en situación próxima a otras estructuras que pudieran hacerlos difícilmente visibles.

1.5.3.2. Tomografía computarizada (TC)

La tomografía computarizada torácica constituye, junto con la radiografía de tórax, una de las principales técnicas de imagen disponibles que pueden ayudar al clínico en el estudio del NPS. Es el método radiológico más frecuentemente utilizado para recabar información acerca de las características cualitativas de la lesión, de forma complementaria a la obtenida previamente mediante el estudio radiográfico. Está indicada cuando el nódulo no ha demostrado permanecer estable radiológicamente durante un período de al menos 2 años (3) o bien si éste presenta datos sugestivos de malignidad en el estudio radiológico previo.

Presenta como ventajas con respecto a la radiografía de tórax convencional, una mejor detección, siendo útil para confirmar la existencia de lesiones sospechadas en la radiografía simple al ser un procedimiento ampliamente accesible y bien tolerado. Posibilita, además, evaluar la existencia de nódulos adicionales no conocidos, así como aquellos localizados en regiones de difícil valoración con la radiografía simple y que pudieran pasar desapercibidos en el estudio convencional (65). Mientras que el límite de los cambios detectados en la radiografía ha sido establecido entre 3 a 5 mm, la TC es capaz de detectar cambios de 0,3 mm (66).

Permite, además, una mejor visualización de las características morfológicas del NPS. La TC es más sensible a las diferencias en la atenuación de un nódulo pulmonar posibilitando en algunos casos realizar un diagnóstico específico, como en el hamartoma donde la presencia de áreas focales de grasa, que está presente hasta en un 34% de los casos, junto con áreas de calcificación en su interior, se considera un hallazgo virtualmente diagnóstico (67). Numerosas patologías benignas presentan características específicas en este estudio. Así, el denominado “signo del cometa” es característico de la atelectasia redonda, la cavitación en una lesión nodular pulmonar puede identificar la existencia de un micetoma, y en las fístulas pulmonares se puede objetivar la entrada y salida de contraste en la lesión. La TC muestra también una mejor sensibilidad a la hora de evaluar la presencia de calcificación, marcadamente superior a la de la radiografía.

Tras realizar el estudio TC, entre un 20-25% de los nódulos etiquetados como indeterminados según la RxT son clasificados como de alta probabilidad de benignidad (68) al hallarse alguno de los patrones antes mencionados. En esta caracterización, sobre todo en la de los nódulos pulmonares subcentimétricos, tiene tanta o más importancia la TC de cortes finos como la de cortes gruesos (69). En el caso de lesiones neoplásicas, esta técnica aporta información fundamental para su estadificación, pudiendo ser de interés en la evaluación de una eventual afectación ganglionar mediastínica, con una sensibilidad del 50% y una especificidad del 89%, o bien para valorar afectación de la pared torácica (70) o del diafragma. Finalmente, ayuda en la planificación de la biopsia o punción guiada del nódulo permitiendo una localización más precisa para la toma de muestras orientada a obtener un diagnóstico histológico. Por todo ello se considera la exploración inicial fundamental en el estudio del NPS.

Los principales parámetros radiológicos a evaluar mediante el estudio TC incluyen, además de los mencionados anteriormente para la radiografía torácica, los siguientes:

1.5.3.2.1. Atenuación nodular

Mientras que el estudio radiológico del tórax únicamente permite la identificación de los nódulos sólidos, el uso de la TC ha llevado al reconocimiento cada vez mayor de nódulos subsólidos (no sólidos y parcialmente sólidos). Una lesión es considerada como sólida cuando obscurece totalmente el parénquima pulmonar subyacente (71), en tanto que el nódulo subsólido o no sólido presenta parénquima pulmonar visible a través de él.

El **nódulo no sólido**, también denominado opacidad en vidrio deslustrado o GGO (ver Figura 5), puede representar enfermedad inflamatoria, neumonía focal, lesiones premalignas como la hiperplasia adenomatosa atípica o la hiperplasia broncoalveolar, o bien lesiones malignas como el carcinoma bronquioloalveolar o un adenocarcinoma invasivo con características de células broncoalveolares bien diferenciadas (72,36). Presenta un riesgo relativamente bajo de cáncer (15%), aunque cuando su tamaño es mayor de 1,5 cm el riesgo de malignidad se eleva (36).

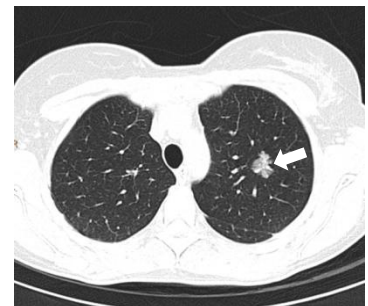


Figura 5: TC con NPS no sólido o en “vidrio deslustrado”

Un **nódulo parcialmente sólido** (ver Figura 6), se caracteriza por contener un componente sólido y otro no sólido, siendo más susceptible de tratarse de un cáncer de pulmón (aproximadamente en el 40 a 50% de los menores de 1,5 cm), aumentando, además, el riesgo a medida que lo hace el tamaño del nódulo o bien el componente sólido del mismo. Así pues, los NPS que presentan densidad en “vidrio deslustrado” o sobre todo, mixta con parte sólida y otra semisólida, presentan una probabilidad de malignidad mayor (71).

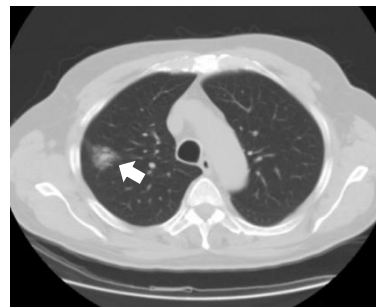


Figura 6: TC con NPS parcialmente sólido.

Los **nódulos sólidos** son los más comunes (ver Figura 7), pero únicamente una pequeña proporción constituyen una lesión de naturaleza maligna. Henschke y cols. (71), mostraron que el 63% de los NPS parcialmente sólidos eran malignos en comparación con el 18% de nódulos no sólidos y sólo el 7% en los nódulos sólidos. Aproximadamente, sólo el 15% de los nódulos sólidos menores de 1 cm de diámetro representan un cáncer, pero a medida que aumenta su tamaño esta proporción se eleva (36). A pesar de la baja proporción de cáncer en este tipo de nódulos, dado que son los más frecuentes, la mayoría de los carcinomas broncogénicos se presentan como nódulos sólidos.

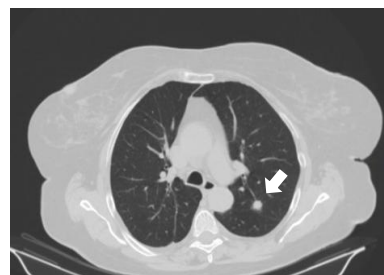


Figura 7: TC de paciente con NPS sólido.

El empleo de la **TC de alta resolución con densitometría** en el estudio del NPS posibilita la estimación del valor de atenuación en la lesión nodular medida en unidades Hounsfield (UH). Diversos trabajos publicados mostraron diferencias en la densidad entre los nódulos benignos y malignos, siendo los valores de atenuación usualmente mayores para los primeros, con puntos de corte variables que oscilan entre 185-264 UH (54,66,49). Xu y cols. (73) evaluaron retrospectivamente 372 NPS con la finalidad de investigar si la densidad basal del nódulo, cambios de ésta o bien en las características nodulares pudieran utilizarse para discriminar entre nódulos benignos y malignos. Llegaron a la conclusión que, aunque la densidad basal y sus características no pueden ser utilizados como factor discriminante entre nódulos pulmonares indeterminados sólidos, un aumento en la densidad es sugestiva de malignidad. La elevada proporción de nódulos clasificados como indeterminados y las dificultades para reproducir resultados entre diferentes observadores y equipos, han impedido el empleo rutinario en la práctica clínica de esta técnica.

Otros parámetros relacionados con la densidad que pueden aparecer en el estudio tomográfico son:

- **Grasa:** La presencia de densidad grasa (40-120UH) en el interior de un NPS es altamente sugestiva de un hamartoma (50), en los que pudiera objetivarse hasta en un 60-64% de los casos (74,75), si bien pudiera existir asimismo en la neumonía lipoidea o en el lipoma (67). Puede aparecer también, eventualmente, en las metástasis de los liposarcomas y de los carcinomas de células renales (10).

- **Broncograma aéreo:** La presencia en un estudio radiológico del broncograma aéreo y el bronquiolograma suele hallarse asociada más frecuentemente al carcinoma pulmonar que con los nódulos benignos, sobre todo en ciertos tipos de adenocarcinoma (75).
- **Cavitación:** Su incidencia es significativamente mayor en nódulos malignos, aunque puede estar presente tanto en los nódulos benignos como en los malignos. La presencia de cavitación con paredes irregulares y un espesor mayor de 16 mm suele ser indicativa de malignidad, siendo más frecuente en metástasis originadas por neoplasias de cabeza y cuello, sistema genitourinario y sarcomas, mientras que las lesiones benignas (inflamatorias o infecciosas) suelen presentar, generalmente, paredes más delgadas, de 4 mm o menos (76). Se han descrito cuatro tipos de cavitación, entre ellos, el de cavitación central por necrosis es el de peor pronóstico, ya que sugiere un rápido crecimiento tumoral. Entre los NPS cavitados debidos a tumores pulmonares primarios, el 80% corresponden a carcinomas epidermoides y el 20% restante consiste en adenocarcinomas y carcinomas de células grandes. Los carcinomas de células pequeñas casi nunca muestran cavitación (77).

1.5.3.2.2. Realce tras la administración de contraste

Basándose en el hecho de que los nódulos malignos presentan un comportamiento biológico diferente, con un mayor aporte vascular (50) en comparación con los benignos, y que el grado de atenuación o realce está directamente relacionado con la vascularización, se ha buscado incrementar la capacidad de caracterización de las lesiones nodulares pulmonares mediante el empleo del estudio tomográfico tras la inyección de material de contraste yodado. Esta técnica se ha demostrado útil en la diferenciación entre nódulos benignos y malignos (78,79), de tal forma que el porcentaje relativo de valores de lavado en los nódulos malignos es significativamente menor que en los nódulos de origen benigno.

Se observó que aquellos NPS que, tras la administración de contraste intravenoso, presentaban un incremento en la captación mayor de un valor umbral de 20 UH eran altamente sugestivos de malignidad, mientras que la ausencia de realce significativo ≤ 15 UH tenía un alto valor predictivo para benignidad, con una sensibilidad del 98% y una especificidad del 58 al 73% (65,80). Esta técnica muestra limitaciones a la hora de evaluar nódulos menores de 8 mm de diámetro y lesiones necrosadas, donde puede presentar falsos negativos, mientras que las lesiones infecciosas o inflamatorias activas o tumores vasculares pueden originar falsos positivos. En la práctica clínica únicamente aporta información fiable en NPS esféricos, homogéneos, sin grasa, calcio, cavitación ni necrosis y mayores de 8 mm de diámetro (81). Además, es operador dependiente (50) pudiendo aumentar la variabilidad de los resultados obtenidos si éste tiene poca experiencia. A pesar de su alta sensibilidad en el diagnóstico de lesiones pulmonares malignas, su especificidad es baja, lo cual pudiera condicionar un aumento de los costes y de la morbilidad consecuencia de la realización de biopsias innecesarias y otras intervenciones invasivas, condicionando que la utilidad de esta técnica ante la llegada de nuevas modalidades de imagen sea limitada. El estudio de la combinación de las características de realce y lavado en la TC dinámica empleando como criterio diagnóstico un realce mayor o igual a 25 UH y un lavado de 5-31 UH, pudiera contribuir a una caracterización más precisa del NPS (82).

1.5.3.2.3. Evaluación de la velocidad de crecimiento

Una lesión nodular que aumenta de tamaño se asume que es activa. El crecimiento tiene lugar habitualmente a un ritmo constante que se valora radiológicamente mediante la determinación del "tiempo de duplicación de volumen" (TD), que es el tiempo necesario para que una lesión de forma esférica duplique su volumen, correspondiendo esto a un incremento de un 30% de su diámetro (66). Las lesiones benignas presentan típicamente una velocidad de crecimiento muy rápida con un TD menor de un mes, o muy lenta con un TD mayor de 450 días (57). Tiempos de duplicación intermedios serían indicativos malignidad, con un tiempo de duplicación habitual los nódulos malignos de entre 40 y 360 días (8).

Este concepto es lo que da sustento a que una lesión pulmonar sólida que permanezca estable durante dos años pueda ser considerada como benigna (83), no siendo precisos más estudios posteriores, mientras que las lesiones con un claro incremento en su tamaño en los períodos de tiempo mencionados deban de ser consideradas como malignas hasta que se demuestre lo contrario y requieran realizar pruebas diagnósticas adicionales para su filiación. Determinados tipos de neoplasias pulmonares malignas pueden presentar un patrón de crecimiento lento, como el adenocarcinoma bien diferenciado o el bronquioloalveolar. Ambos constituyen excepciones a esta regla, pudiendo mostrar estabilidad durante períodos superiores a los dos años y tiempos de duplicación de volumen superiores a 1346 días (84,85). El carcinoide típico también muestra prolongados tiempos de duplicación (52). Por otro lado, las lesiones que doblan su tamaño en menos de un mes suelen deberse a patología inflamatoria aguda como neumonías, abscesos, hemorragias o infartos. Existen, sin embargo, carcinomas pulmonares que crecen rápidamente como los tumores de alto grado (escasamente diferenciados) o el carcinoma de células grandes. Otras posibles excepciones son NPS debidos a metástasis del coriocarcinoma y el osteosarcoma que presentan también un menor tiempo de duplicación (32).

El uso de la estabilidad como un indicador de benignidad del NPS se basa en la medición precisa de su crecimiento. En ocasiones, aseverar si existe crecimiento comparando dos pruebas de imagen (sobre todo en el caso de lesiones de tamaño subcentimétrico) o en lesiones cuyo crecimiento no es igual en todos los ejes es complejo, más si cabe si esta comparación se establece entre estudios realizados con técnicas y equipos diferentes. La radiografía de tórax es menos sensible que el estudio tomográfico a la hora de detectar cambios en el tamaño de un NPS, mientras que los equipos de TC multicorte permiten mejorar aún más la resolución. Con la finalidad de vencer esta limitación, en aquellas instituciones en las cuales el software de tres dimensiones (3D) esté disponible, se ha propuesto evaluar el tiempo de duplicación nodular a través de medidas seriadas de volumen en lugar de la medición directa de su diámetro (86), la cual resulta menos precisa. Por otro lado, se debe tener presente que aproximadamente un 10% de los nódulos malignos pueden disminuir de tamaño en intervalos cortos de seguimiento (87).

1.5.3.2.4. Nódulos satélites

Su presencia suele ser indicativa de benignidad. Se relacionan generalmente con patología granulomatosa (88) que, en nuestro medio, nos llevaría a pensar en tuberculosis y en otros países en lesiones fúngicas, siendo el valor predictivo positivo para benignidad de dicho hallazgo aproximadamente del 90% (89). Un número muy grande de lesiones sugiere, sin

embargo, la posibilidad de metástasis. Hay que tener presente asimismo, que los cánceres de pulmón sincrónicos o multifocales son cada vez más frecuentes.

Los factores radiológicos a valorar en el estudio de TC del NPS para establecer el diagnóstico diferencial de benignidad y malignidad de éste se resumen en la Tabla 4.

CARACTERÍSTICAS EN EL TC	BENIGNAS	MALIGNAS
Tamaño	Pequeño (< 1 cm)	Grande (> 2 cm)
Localización	No predilección salvo TBC en lóbulos superiores	Preferencia por lóbulos superiores
Borde	Regular, liso o bien definido	Espiculado o irregular
Calcificación	Laminada, difusa, central o “en palomitas de maíz”	Ausente, excéntrica o irregular
Densidad		Nódulos no sólidos y parcialmente sólidos
Grasa	Sugestiva de hamartoma	Ausente
Cavitación	Paredes delgadas	Paredes irregulares y > 16 mm de espesor
Broncograma aéreo	Menos frecuente	Más frecuente
Realce con contraste	≤15 UH	> 20 UH
Tiempo de duplicación	<30 o > 450 días	Entre ambos extremos
Modificaciones tras período de dos años	Menos frecuentes	Más frecuentes

Tabla 4: Características a evaluar en el TC para el diagnóstico diferencial del NPS benignas y malignas.

Se ha buscado incrementar la rentabilidad en el diagnóstico y caracterización de los nódulos pulmonares difícilmente detectables mediante TC, como aquellos con un diámetro ≤5mm, de localización central y con áreas nodulares en “vidrio deslustrado” (52).

Los **sistemas de ayuda para la detección asistidos por ordenador (CAD)** son un método de interpretación asistida mediante un análisis computarizado de la imagen cuyo empleo ha demostrado ser capaz de mejorar la detección. Es superior a la hora de descubrir NPS aislados de diámetro igual o inferior a 5 mm, con una sensibilidad del 87% (90) contribuyendo a la detección de cánceres pulmonares en radiólogos menos experimentados (91), si bien éstos mostraron una mayor sensibilidad a la hora de detectar lesiones nodulares localizadas en situación adyacente a otras estructuras y mayores de 5 mm. Su principal inconveniente es un elevado número de falsos positivos, por lo que debe emplearse únicamente de forma complementaria a la valoración del radiólogo (92).

1.5.3.3. Resonancia magnética nuclear (RMN)



Figura 8: RMN de tórax.

Esta técnica (ver Figura 8) tiene un papel muy limitado en la evaluación del NPS ya que muestra menor sensibilidad que la TC para detectar nódulos pulmonares pequeños (93), no estando indicada de forma rutinaria en el diagnóstico diferencial de malignidad de estas lesiones (3). Pudiera, no obstante, ser beneficiosa en aquellos pacientes que no toleran el contraste intravenoso, o para permitir una mejor evaluación de regiones anatómicas de difícil valoración como los ápex pulmonares o el diafragma.

Está surgiendo nueva literatura sobre el uso de la RMN dinámica tras la administración de contraste (94). Esta técnica muestra diferencias cinéticas y morfológicas significativas en la vascularización y perfusión entre nódulos pulmonares solitarios malignos y benignos, con una captación de contraste marcadamente superior y un significativo lavado que parece ser altamente específico para malignidad (95), lo que pudiera ayudar en el diagnóstico diferencial entre ambas entidades.

1.5.4. Estimación de la probabilidad de malignidad. Modelos de predicción clínica.

Tras llevar a cabo la evaluación radiológica anterior, el clínico podría clasificar el NPS en base a su naturaleza como NPS "benigno", que es aquel nódulo sólido que ha demostrado permanecer estable en controles radiográficos de tórax seriados durante al menos 2 años, o 3 años en el caso de los nódulos subsólidos, o bien presentar un patrón característico de calcificación benigna, en cuyo caso no sería preciso seguir haciendo otras pruebas; NPS "maligno", o bien como NPS "indeterminado", que es aquel que no cumple los criterios anteriores.

Después de realizar la evaluación estándar inicial que comprende la anamnesis, exploración y la valoración de las características radiológicas así como la comparación con radiografías previas, entre el 20-25% de los NPS permanecen radiográficamente indeterminados (68) y entre éstos, aproximadamente el 75% serán malignos (54), por lo que en este grupo está justificado realizar una evaluación adicional para determinar su naturaleza, prosiguiendo el estudio en función de las características radiológicas del nódulo y del enfermo.

En este subgrupo de pacientes, el siguiente paso en la estrategia consiste en estimar la probabilidad clínica pretest de malignidad, de modo que la información obtenida pueda utilizarse para guiar la selección e interpretación de las siguientes pruebas complementarias a realizar (96), orientando el proceso diagnóstico posterior.

En base a la historia clínica y el examen físico, tras evaluar los factores de riesgo clínico objetivados y las características morfológicas presentadas por la lesión (en la RxT y TC), el médico podrá realizar una estimación de la probabilidad de malignidad (ver Tabla 5) clasificando al NPS en una de las siguientes tres categorías: bajo riesgo de malignidad, alto riesgo de malignidad o riesgo intermedio (66).

VARIABLE	RIESGO DE MALIGNIDAD DEL NPS		
	Bajo	Intermedio	Alto
Diámetro del nódulo (cm)	<1,5 cm	1,5-2,3 cm	>2,3 cm
Edad del paciente (años)	<45	45 - 60	>60
Categoría de fumador	Nunca ha fumado	Actualmente <20cig/día	Fumador >20 cig/día
Tiempo desde el cese de tabaquismo	Más de 7 años o nunca fumó	Menos de 7 años	Fumador activo
Márgenes del NPS	Lisos	Lobulados	Espiculados o irregulares

Tabla 5: Valoración del riesgo de malignidad en pacientes con NPS. Modificado de Ost (66).

En la práctica diaria, la mayoría de los médicos utilizan su experiencia clínica para estimar la probabilidad de cáncer en el paciente con NPS; sin embargo, esta continúa siendo una ciencia inexacta, por lo que se han propuesto diferentes modelos de predicción validados, como el modelo bayesiano (49,97) o el modelo multivariado (98), que posibilitan calcular dicha probabilidad para cualquier nódulo dado. El **método bayesiano** permite obtener una estimación global de la probabilidad de malignidad de un NPS determinado combinando las probabilidades individuales de diversos factores clínicos y radiológicos estudiados que incluyen: la edad del paciente, los antecedentes de tabaquismo, el antecedente de tumores malignos previos, el tamaño nodular, las características del borde de la lesión y la presencia o ausencia de calcificación. Este modelo de predicción basado en el teorema de Bayes ha demostrado ser superior a la evaluación realizada por un radiólogo experimentado en la estratificación del riesgo (49). Sin embargo, no tiene en cuenta el desarrollo de nuevas pruebas de diagnóstico y técnicas quirúrgicas, por lo que este enfoque tradicional requirió ser reevaluado (13). Por otro lado, aunque este método tiene una alta sensibilidad, es incómodo y difícil de emplear en la práctica clínica diaria. Otros autores han tratado de utilizar modelos de regresión logística. Así, Gould y cols. (96), identificaron cuatro predictores independientes de malignidad en el NPS que incluían: la edad avanzada, un historial de tabaquismo positivo, un menor tiempo transcurrido desde el cese del hábito tabáquico así como el mayor diámetro de la lesión nodular, y desarrollaron un modelo multivariado de predicción clínica que pudiera emplearse en la estimación de la probabilidad pretest de malignidad de los pacientes con NPS. Otro modelo de predicción basado en la regresión logística ampliamente citado es el de la **Clínica Mayo**, desarrollado por el grupo de investigación de Swensen y cols. (99). Estos autores identificaron seis predictores independientes de malignidad en el NPS, que incluyeron los referidos en el modelo anteriormente descrito y además, los antecedentes de carcinoma de localización extratorácica al menos 5 años antes del momento de la detección del nódulo, la localización en lóbulos superiores y la presencia de espiculación. Este método demostró ser útil, presentando una sensibilidad del 93% y una especificidad del 47%, con una precisión similar al modelo previo. Herder y cols. (100), publicaron también en el año 2005 otro modelo en el que introducían el resultado de la evaluación visual del estudio PET además de los factores pretest anteriormente mencionados con el fin de mejorar la precisión. Finalmente, existe otro modelo publicado recientemente por el grupo de McWilliams y cols. (101), ampliamente conocido como “**Modelo Brock**”, en el que el empleo de herramientas electrónicas de predicción basadas en las características del paciente y de los nódulos pueden usarse para estimar con precisión la probabilidad de que los nódulos pulmonares detectados en la TC de baja dosis de screening sean malignos. Los predictores de cáncer en este modelo fueron la edad avanzada, sexo femenino, antecedentes familiares de cáncer de pulmón, enfisema, mayor tamaño lesional, localización en lóbulos superiores, nódulo con componente sólido, menor recuento de nódulos y la presencia de espiculación.

Una nueva herramienta ampliamente disponible son las calculadoras on-line (102) descargables para teléfono móvil (Medcalc medical calculator), cuyo empleo recomienda la ACCP (American College of Chest Physicians), que son capaces de establecer una probabilidad de malignidad para cualquier nódulo en base a criterios clínicos y de imagen. Estos métodos no están diseñados para ser utilizados como una prueba independiente, sino más bien como una herramienta para ayudar a guiar la selección y la interpretación de los siguientes exámenes diagnósticos.

Con la finalidad de poder incrementar todavía más la precisión se han desarrollado tecnologías como la red neuronal artificial, consistente en un método de procesamiento computarizado que utiliza rasgos objetivos de las radiografías de tórax. Nakamura y cols. (103), han demostrado que tiene potencial para mejorar la seguridad del radiólogo en la distinción entre los nódulos benignos y malignos. Si se proporcionan, además, características morfológicas obtenidas en el estudio TC se conseguiría un sistema incluso más sofisticado (23).

1.5.5. Tomografía por emisión de positrones (PET)

A menudo tras la evaluación previa del NPS los hallazgos objetivados no son específicos de benignidad o malignidad, en cuyo caso los nódulos clasificados como indeterminados requieren de una evaluación adicional para poder caracterizarlos y excluir eventual malignidad.

1.5.5.1. Introducción

La tomografía por emisión de positrones (PET) constituye una técnica diagnóstica de imagen no invasiva basada en la cuantificación del metabolismo celular, empleando para ello isótopos emisores de positrones unidos a compuestos metabólicos, agentes del flujo sanguíneo o receptores, entre otros.

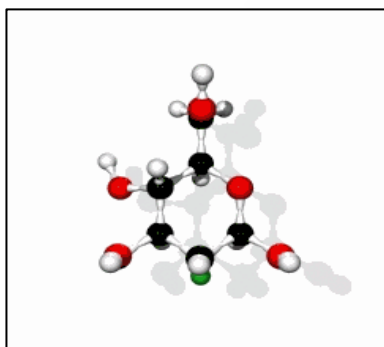


Figura 9: Estructura molecular de la ^{18}F -fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG). Fuente: (104)

El radiotrazador más utilizado hoy día en la clínica es un análogo de la glucosa marcado con flúor (ver Figura 9), la ^{18}F -fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG). La PET emplea la captación de éste para estudiar el metabolismo glucídico en los diferentes tejidos, habiéndose demostrado una captación aumentada de FDG en las células neoplásicas con respecto al tejido normal (105,106). Tras su introducción en el organismo por vía intravenosa, la FDG pasa al interior de las células por difusión pasiva a través de la membrana celular, facilitada por proteínas transportadoras (GLUTs) cuya acción se incrementa por efecto de la insulina y la hipoxia. Una vez en el interior celular es fosforilada rápidamente por las enzimas glucoquinasa y hexoquinasa que presentan, asimismo, un

aumento de actividad en las células tumorales comparativamente con las normales, convirtiéndose en ^{18}F -glucosa-6-fosfato en una reacción reversible catalizada por el enzima glucosa-6-fosfatasa. No obstante, al no seguir el resto de pasos de la glucólisis, queda atrapada dentro de las células (ver Figura 10).

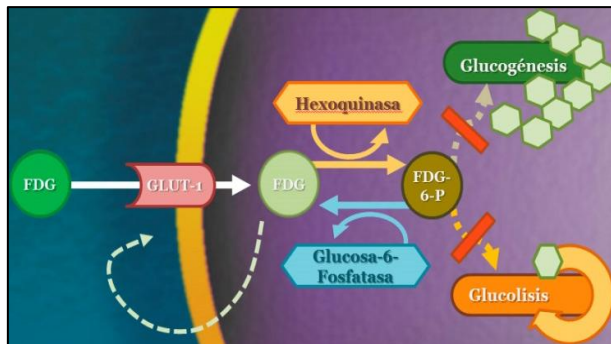


Figura 10: Vía metabólica de la FDG.

Estos pasos se ven potenciados por la hipoxia, presente frecuentemente en los tejidos neoplásicos, que estimula el paso de FDG a través de la membrana celular y su fosforilación con la finalidad de fomentar el metabolismo glucolítico, en especial el anaeróbico. Este transporte acelerado de la glucosa, que constituye uno de los cambios

más característicos de la transformación celular maligna, tiene como finalidad hacer frente al incremento en la demanda energética existente en los tumores en crecimiento (107) y es debida, fundamentalmente, a la sobreexpresión de los genes que codifican la síntesis de proteínas transportadoras GLUT-1 y la enzima fosforiladora de glucosa tipo 2 (HK-2), así como a la infraexpresión de los genes de la glucosa-6-fosfatasa, colaborando, además, la hipoxia celular típica de los tejidos tumorales.

Asimismo, como muchas células malignas manifiestan una disminución de la tasa de defosforilación en comparación con las células normales, esto favorece que el trazador se acumule en el interior de la célula (108) en forma de ^{18}F -FDG-6-fosfato durante un tiempo inversamente proporcional a la concentración de la glucosa-6-fosfatasa. Como este compuesto presenta la capacidad de emitir radiación en forma de positrones que pasan a fotones por la “aniquilación de la materia”, puede ser detectada posibilitando así la obtención de imágenes tomográficas y constituyendo la base de la técnica denominada tomografía por emisión de positrones (PET) (109).

En el momento de adquisición del estudio PET, habitualmente 60 minutos después de la inyección del radiotrazador, la concentración de FDG alcanza una meseta, de tal forma que la mayor parte de la radiación detectada provendrá de tejidos con bajas concentraciones de glucosa-6-fosfatasa, como el tejido cerebral, el tejido miocárdico así como de tejidos tumorales (ver Figura 11). La ^{18}F -FDG es, con mucho, el radiofármaco más empleado debido a sus propiedades biológicas y a su amplia disponibilidad. Su principal ventaja frente a otros radioisótopos emisores de positrones viene dada por el hecho de presentar un mayor período de semidesintegración (de aproximadamente 110 min), no precisando por tanto de la existencia de un ciclotrón en el interior de la instalación radiactiva y requiriendo únicamente de una cámara de positrones para su detección.



Figura 11: Estudio PET de paciente con un NPS izquierdo.

1.5.5.2. Utilidad de la PET en el estudio del NPS

La capacidad de las imágenes de FDG-PET de explorar las diferencias bioquímicas existentes entre tejido normal y el neoplásico, detectando este metabolismo de glucosa particularmente incrementado de forma anómala en las células tumorales (105,110) ha servido de base para su empleo en la caracterización de los NPS de naturaleza indeterminada.

1.5.5.2.1. Diagnóstico diferencial de malignidad

Existen en la literatura numerosas publicaciones que avalan la exactitud diagnóstica de la PET en la diferenciación de malignidad o benignidad de las lesiones pulmonares de origen incierto, siendo considerada actualmente como una prueba efectiva en el diagnóstico del NPS donde mejora los resultados obtenidos con las técnicas de imagen convencionales. La PET figura recogida en el Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III (111) como una «indicación claramente demostrada» en la caracterización del NPS cuando otras técnicas diagnósticas no resultan concluyentes. Consta también como indicación en el estudio de NPS sin signos radiológicos de malignidad y con citología negativa o de

difícil acceso en el «Protocolo de uso tutelado para la recogida de información sobre la utilización de la ^{18}F FDG-PET», publicado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (112). En este documento se propone como una solución para mejorar el diagnóstico no invasivo de los NPS indeterminados, reduciendo el número de procedimientos complementarios necesarios para obtener una muestra de tejido, y de eventuales intervenciones quirúrgicas.

1.5.5.2.2. Estadificación del NPS

En presencia de nódulos de etiología maligna, la PET permite llevar a cabo simultáneamente el diagnóstico y la estadificación del mismo, orientando así hacia la modalidad terapéutica más adecuada al poder revelar focos de carcinoma pulmonar no visualizados por otras pruebas de imagen (113). Es de especial utilidad en la detección de metástasis ganglionares mediastínicas (incluso cuando no se objetiva agrandamiento ganglionar visible en la TC), de tumores malignos primarios sincrónicos o de metástasis extratorácicas clínicamente ocultas y no sospechadas por otras técnicas, permitiendo, potencialmente, modificar el estadio tumoral en un porcentaje considerable de pacientes.

Esta técnica de imagen resulta más precisa que la TC para la estadificación mediastínica. En un reciente metaanálisis la sensibilidad de la PET para la detección de la afectación en ganglios mediastínicos anormales varió entre el 66% y el 100% en tanto que para la TC la sensibilidad osciló entre el 20-81%, con una especificidad del 44-100% (114). Además, su elevado VPN en los ganglios agrandados en la TC permite evitar procedimientos diagnósticos invasivos como la mediastinoscopia, con lo que se reducen los costes diagnósticos y se evita la morbilidad asociada a éstos. Por otro lado, en un trabajo publicado por Weder y cols. (115), el resultado del estudio con FDG-PET permitió excluir hasta un 14% de pacientes con carcinoma pulmonar que presentaban compromiso extratorácico y hubieran sido sometidos a cirugía. Otro trabajo, de Higashi y cols. (116), demostró un cambio en el manejo terapéutico hasta en un 41% de los casos en base a los resultados objetivados en el estudio PET. En la mayoría de los trabajos, la PET es empleada de forma complementaria a la TC en la evaluación de la afectación ganglionar linfática y en la estadificación de la enfermedad. La PET es también muy sensible en la detección de enfermedad residual o recurrencias (97-100%), superior a la TC, con especificidad comprendida entre el 62% y 100% (117). Se recomienda, no obstante, un período de espera de al menos 3 meses en la reevaluación post-radioterapia para evitar la posible aparición de falsos positivos originados por neumonitis postradiación o necrosis intratumoral (118). La exactitud del estudio PET en la evaluación post-quimioterapia del mediastino es, también, superior a la TC (119).

1.5.5.2.3. Utilidad pronóstica

El grado de captación de FDG se considera un buen marcador de la diferenciación celular, del potencial de proliferación, del grado de malignidad así como de la agresividad en los pacientes con cáncer de pulmón (120). Múltiples estudios han sugerido que el grado de actividad metabólica en los nódulos positivos en el estudio PET que se corresponden con carcinomas pulmonares primarios no microcíticos, pudiera ser usado como un factor pronóstico independiente en estos pacientes, demostrándose en un trabajo publicado por Marom y cols (2002), una correlación entre el aumento de la captación de FDG en el cáncer de pulmón en estadio precoz (T1) y una disminución de la supervivencia (121).

Asimismo, permite ayudar a determinar la localización del lugar óptimo para la realización de biopsia. Si bien el estudio FDG-PET no permite precisar el subtipo histológico de la lesión, por lo que no reemplaza al examen citológico, en algunos casos puede definir el área más adecuada para llevar a cabo la toma de muestras. Finalmente, en el caso de los NPS de origen neoplásico contribuye a guiar la terapia (122) y monitorizar la respuesta al tratamiento quimioterápico administrado, basándose en su naturaleza bioquímica-molecular.

1.5.5.3. Valoración del estudio PET

La evaluación diagnóstica de las imágenes obtenidas por esta técnica puede realizarse visualmente, mediante un análisis subjetivo-cualitativo, o de forma objetiva-semicuantitativa, basada en los niveles del valor estándar de captación (SUV).

1.5.5.3.1. Análisis cualitativo o visual

La interpretación visual es la más empleada en la práctica clínica, siendo suficiente para la caracterización del NPS (123). La lesión nodular que muestra un aumento de la captación de FDG, es decir, un foco hipercaptante, debe ser considerada en principio altamente sugestiva de malignidad (ver Figura 12), mientras que una captación de FDG en la lesión igual o inferior a la de las estructuras vecinas, es altamente sugestiva de un origen benigno (124,125) (ver Figura 13). Tejidos como el miocardio, el intestinal, el muscular o el tejido linfático también muestran cierto grado de captación de FDG que resulta fisiológica.



Figura 12: Estudio PET de paciente con NPS maligno en el hemitórax izquierdo.



Figura 13: Estudio PET de paciente con NPS benigno en el hemitórax izquierdo.

1.5.5.3.2. Análisis semicuantitativo

Tras la adquisición y procesado del estudio PET se consiguen obtener imágenes en las cuales el valor de cada pixel es proporcional a la concentración de la actividad del radiotrazador en la zona objeto de estudio.

Es posible evaluar semicuantitativamente la utilización de la radioglucosa por los tejidos a través del valor de captación estandarizada (Standardized Uptake Value o SUV) en la lesión, obtenido a través de la siguiente fórmula:

$$\text{SUV} = \frac{\text{Máxima Concentración tisular (MBq/g)}}{\text{Dosis inyectada (MBq) x Peso corporal (g)}}$$

En este trabajo empleamos el SUV máximo (SUVmáx) en las lesiones, es decir, el SUV en el pixel con la mayor captación en la lesión determinado de forma semiautomática con la ayuda del software del que dispone la estación de procesamiento de imágenes, por ser éste el índice semicuantitativo más utilizado (126). Relaciona la concentración del radiotrazador en la lesión objeto de estudio con la actividad inyectada y el peso corporal del paciente, siendo utilizado de forma habitual como herramienta complementaria a la interpretación cualitativa o visual con el objetivo de intentar mejorar la precisión diagnóstica por ser un parámetro observador independiente y reproducible. Esta medida cuantifica, de 0 a un valor indefinido en una escala de grises la captación de FDG por parte de la lesión (109). Ha recibido otros nombres como índice estándar de captación (SUR: Standardized Uptake Ratio), porcentaje diferencial de absorción (DAR: Dose Absorption Ratio), porcentaje de captación diferencial (DUR: Dose Uptake Ratio) o de captación de dosis; entre otras nomenclaturas (127). La cuantificación también puede basarse en los índices que relacionan la actividad en la lesión con la actividad en otra zona de referencia, siendo el más usado el cociente tumor/fondo. Se han estudiado diferentes valores de SUV para establecer si un NPS es benigno o maligno, siendo considerado por la mayoría de los autores como punto de corte para patología maligna el valor de 2,5 (128).

Comparativamente con el análisis visual la aproximación semicuantitativa presentaría como principal ventaja la objetividad, logrando obtener un parámetro que permita llevar a cabo mediciones observador independientes (129). Sin embargo, los resultados de estas mediciones pueden resultar propensos a la heterogeneidad como consecuencia de diferencias en los parámetros de adquisición y reconstrucción empleados en los diferentes estudios, condicionando así una variabilidad intrínseca relacionada con el análisis semicuantitativo de las imágenes. Entre los factores que pueden influir en el cálculo del SUV que resultan habituales en la práctica cotidiana se incluyen:

- Peso corporal: El SUV en los tejidos normales muestra una fuerte correlación con el peso corporal, de tal modo que en pacientes obesos el SUV puede incrementarse el doble con respecto a las personas delgadas (130).
- Tiempo de captación: Otro factor que influye de forma manifiesta en el valor del SUV es el tiempo transcurrido desde la inyección de la FDG hasta la realización de la prueba. Se ha demostrado que los valores de SUV en las neoplasias pulmonares aumentan de forma significativa después de los 30 a 60 minutos post-inyección del radiotrazador, por lo que la captación en este tipo de lesiones podría ser máxima casi 5 horas después de la administración (127). Por el contrario, en tejidos normales la captación disminuye a medida que aumenta dicho intervalo de tiempo.

- Concentración de glucosa en sangre: El nivel de glucemia en el momento de la realización del estudio tiene una gran relevancia, habiéndose demostrado una disminución de los valores del SUV en el cáncer de pulmón bajo sobrecarga de glucosa en comparación con situaciones de ayuno (131). Para corregir la infravaloración de los valores del SUV ocasionados por la situación clínica de hiperglucemia se han investigado varias fórmulas de corrección, que en ocasiones han conseguido aumentar la reproducibilidad de este dato.

- Existen además, factores biológicos que también influyen en la intensidad de la captación de FDG entre los cuales se incluyen la naturaleza y el tamaño de la lesión.

Los valores de SUV pueden variar también dependiendo de la resolución del sistema (132) y el método de corrección de la atenuación utilizados (133), así como en función del trazado de las regiones de interés (ROIs) (126). Existe un programa informático que permite el análisis en tres dimensiones, que muestra una mayor eficiencia en la determinación de dicho parámetro (134).

1.5.5.3.3. Valoración visual vs semicuantitativa

Como hemos visto, la evaluación de la PET a través del valor del SUV tiene limitaciones. Por ello, algunos autores han recomendado el empleo de métodos evaluación visual en lugar del nivel de SUV, considerando a ésta suficiente (135). Actualmente, no se ha establecido un método totalmente fiable de análisis para la discriminación de malignidad en las lesiones pulmonares con baja captación de FDG, aunque existen publicaciones que sugieren que la relación de contraste (RC), un índice de captación del trazador en las lesiones en comparación con la actividad de fondo del pulmón, pudiera ser superior al SUV para diferenciar ciertas neoplasias pulmonares (136).

1.5.5.4. Falsos positivos

CAUSAS DE FALSOS POSITIVOS (FP)
Infecciones pulmonares: Tuberculosis, fúngicas, bacterianas.
Patología inflamatoria; Nódulos reumatoideos, granulomatosis (Enfermedad de Wegener, sarcoidosis...), vasculitis.
Enfermedades ocupacionales; sílico-antracosis
Otros: Fibrosis intersticial, heridas quirúrgicas (inflamación post quirúrgica), RT (neumonitis post radiación), neumonía lipoidea, osificación nodular pulmonar.

Uno de los principales inconvenientes de la imagen metabólica es que el aumento de captación de FDG no es específico de los tejidos tumorales. Se ha observado también incremento de la actividad en diversos trastornos benignos, que pueden provocar posibles falsos positivos (FP) en la evaluación del NPS (ver Tabla 6). Los falsos positivos son muy frecuentes y suelen deberse a lesiones inflamatorias e infecciosas, como granulomas, tuberculosis, micosis o neumonías (3).

Tabla 6: Causas de FP en el estudio del NPS en el PET.

1.5.5.5. Falsos negativos

La PET tampoco exime de la aparición de falsos negativos (FN) condicionados por lesiones malignas que no captan la glucosa radiomarcada. Se asocian, sobre todo, a una técnica deficiente, a lesiones menores de 1 cm, tumores carcinoides y a algunos tipos de adenocarcinomas como el bronquioloalveolar (137,138), actualmente clasificados como adenocarcinoma in situ y mínimamente invasivo, así como en los de crecimiento lepidico y mucinosos (3,7). Las principales causas de FN del NPS en el estudio FGD-PET se resumen en la Tabla 7.

Cuando se producen los errores anteriormente descritos, se traducen, en el caso de un resultado falsamente positivo en la realización de pruebas complementarias innecesarias y, en el caso de un falso negativo, en la falta de tratamiento de una lesión neoplásica potencialmente curable (109). Es, por ello, que los esfuerzos de investigación se encaminan a establecer las variables que determinan la sensibilidad y la especificidad de la PET, en un intento de aumentar la precisión de la técnica.

CAUSAS DE FALSOS NEGATIVOS (FN)

Tumores con baja captación de FDG:

Adenocarcinoma bronquioloalveolar (BAC) o "in situ"

Adenocarcinoma bien diferenciado

Tumor carcinoide típico

Mtx de carcinoma renal y de tiroides

Hiper glucemia

Lesiones subcentimétricas

Lesiones próximas al diafragma o al miocardio

Tabla 7: Causas de FN en el estudio del NPS del PET.

1.5.5.6. Rentabilidad diagnóstica

A pesar de las limitaciones anteriores, el estudio PET ha demostrado gran utilidad en la evaluación de la probabilidad de malignidad del nódulo pulmonar solitario, sobre todo si se trata de lesiones sólidas y de tamaño superior a 1 centímetro de diámetro (139). Cuando se comparan los resultados de la PET en la evaluación de los NPS indeterminados con los de otras técnicas, especialmente con los de la TC, el estudio PET resulta superior. En un trabajo realizado por Fletcher y cols. (140), se constató una mayor exactitud diagnóstica del PET con respecto a la TC, con una sensibilidad del 91,7% vs 95,6% y una especificidad del 82,3% frente al 40,6% en el caso de la TC. Se ha demostrado también superior a la aproximación bayesiana tradicional para una correcta clasificación de las lesiones pulmonares como benignas o malignas (124). Finalmente, existen trabajos publicados que preconizan que la PET puede ser eficaz en el curso de la evaluación de los NPS con menor riesgo para el paciente (141). Así, por un lado ayuda a determinar el lugar óptimo para la toma de muestras con mayor rentabilidad diagnóstica y, por otro, un resultado negativo del estudio tal vez pudiera evitar un procedimiento invasivo como la toracotomía.

1.5.5.7. Coste-eficacia de la PET en el estudio del NPS

La FDG-PET es una prueba útil, pero costosa, para el diagnóstico de los NPS. Con la finalidad de evaluar la relación costo-efectividad de las diferentes estrategias disponibles empleadas en el diagnóstico y manejo terapéutico del NPS, comparando específicamente aquellas que incluyeron o no PET, algunos autores han llevado a cabo diversos análisis.

Gambhir y cols. (142), observaron que la estrategia más costo-efectiva depende de la probabilidad pretest de malignidad. Estos autores encontraron que una estrategia de TC + PET fue a menudo superior a los métodos convencionales cuando la probabilidad pretest de malignidad del nódulo era intermedia. En este análisis, uno de los principales beneficios de la PET, que compensaba su alto costo, fue una reducción en el número de pacientes que requirieron cirugía (aproximadamente un 15%). También observaron que, cuando la probabilidad pretest de malignidad era baja, la mejor estrategia consistía en el seguimiento periódico de la lesión, mientras que para una probabilidad pretest muy alta debiera valorarse el abordaje quirúrgico. Para probabilidades pretest intermedias-bajas, la mejor estrategia combinaba el empleo de TC y PET y, si la probabilidad pretest de malignidad era intermedia-alta, lo más aconsejable era la realización de TC seguido de biopsia o cirugía. Un estudio posterior realizado por Gould y cols. (143), concluyó como método más rentable el uso selectivo de la PET, debiendo optar por el empleo de esta técnica diagnóstica únicamente en situaciones en las que hubiera discordancia entre la probabilidad pretest de malignidad y los hallazgos objetivados en la TC así como en aquellos pacientes con probabilidad pretest intermedia de malignidad y alto riesgo de complicaciones quirúrgicas. En las demás circunstancias, las estrategias actuales basadas en la TC proporcionaban un resultado similar en cuanto a años de vida ajustados por calidad, con un coste menor (143). En el trabajo de Comber y cols. (144), se evaluó la costo-efectividad de diferentes técnicas de imagen, la TC con contraste, la PET y las combinaciones de estas modalidades en el manejo del NPS, objetivándose que la TC con contraste era rentable ya fuera sola o en combinación con la PET y demostrando que el uso de ambas técnicas era más costo-efectiva que una potencial cirugía.

A modo de resumen indicar que, de forma general, parece constatar una menor utilidad de la PET en el diagnóstico de enfermos con NPS de bajo o muy alto riesgo de padecer cáncer (38). Tampoco se considera la PET costo-efectiva, cuando se usa en etapas más iniciales del diagnóstico.

1.5.6. Técnicas de diagnóstico histológico

El diagnóstico específico de un nódulo pulmonar requiere en muchos casos la confirmación citohistológica de la lesión que, aunque conlleva una mayor probabilidad de establecer un diagnóstico etiológico, también presenta el inconveniente de la morbilidad asociada al procedimiento. Estas técnicas son de menor a mayor invasividad: la citología de esputo, la broncoscopia (BC), la punción-aspiración con aguja fina (PAAF), la videotoracoscopia asistida (VATS) y, finalmente, la toracotomía.

1.5.6.1. Citología de esputo

Consiste en un procedimiento de estudio anatomopatológico fundamentado en el análisis de aspectos morfológicos de células individuales o bien de pequeños grupos celulares obtenidos a través de la expectoración espontánea o inducida. Está indicada, fundamentalmente, en la evaluación de las lesiones de gran tamaño y de localización central, siendo especialmente útil en el diagnóstico de los NPS neoplásicos malignos, sobre todo en aquellos enfermos con alguna contraindicación para la realización de otros procedimientos más agresivos (145). Su principal limitación viene dada por el hecho de que muchos pacientes no son capaces de obtener muestras adecuadas por falta de expectoración espontánea. En éstos, la inducción mediante nebulización con suero salino hipertónico parece obviar

frecuentemente el problema. Es un método muy específico, pero presenta una baja rentabilidad. Sólo el 10-15% de los pacientes con un NPS maligno presentan un esputo positivo para carcinoma (12). En el caso de nódulos de naturaleza neoplásica, el empleo de la citometría de flujo combinada con la citología convencional ha demostrado aumentar la sensibilidad y especificidad del procedimiento. En la actualidad la aplicación de marcadores de daño genético como la metilación de ciertos oncogenes, ofrecen nuevas e interesantes líneas de investigación.

1.5.6.2. Broncoscopia

Consiste en una técnica endoscópica invasiva que permite la visualización directa del árbol bronquial y la toma de biopsias de lesiones pulmonares centrales para obtención de material histológico. Es el método complementario empleado con mayor frecuencia para la toma de muestras en pacientes con NPS a estudio, ya que permite realizar un diagnóstico anatomopatológico y facilita datos acerca de la situación de la lesión. También permite obtener muestras para llevar a cabo un estudio microbiológico. Al igual que la técnica anterior es de utilidad sobre todo en lesiones de gran tamaño y de localización central, considerándose de elección en el diagnóstico de las lesiones endoscópicamente visibles. En lesiones pulmonares periféricas de tamaño inferior a 2 cm de diámetro su papel no está claro, pareciendo presentar una limitada utilidad práctica (146).

Las técnicas empleadas para la toma de muestras son múltiples e incluyen (147):

- **Broncoaspirado (BAS):** Muestra que habitualmente contiene secreciones, anestesia y suero, recogida durante la realización de la prueba en un colector habilitado para tal fin.
- **Biopsia bronquial (BB):** Procedimiento consistente en la toma de muestras de biopsia bajo visión directa de la zona patológica en lesiones que ocasionan una alteración endobronquial visible.
- **Biopsia transbronquial (BTB):** Método que se emplea para la toma de muestras del parénquima pulmonar a través del broncoscopio en lesiones periféricas que no son visibles endoscópicamente, evitando la necesidad de la vía quirúrgica. La localización de las lesiones se efectúa habitualmente bajo control fluoroscópico.
- **Punción-aspiración transbronquial (PTB):** Técnica de especial relevancia en el estudio de lesiones de localización submucosa, peribronquial y periféricas (148). Representa una alternativa a la BB para estos casos, así como en tumores con alto riesgo de sangrado, gran cantidad de necrosis o que no han podido ser diagnosticados por BB.
- **Lavado broncoalveolar (BAL):** Basado en un lavado selectivo del territorio pulmonar objeto de estudio mediante la instilación de suero salino fisiológico a través del canal interno del broncoscopio, procediendo posteriormente a su recolección para realizar su estudio citológico. Por lo general, se recupera más del 40% del volumen instilado, obteniendo un fluido representativo de los componentes celulares y acelulares de esa zona.

- Cepillado bronquial (CB).

En el caso de lesiones visibles clínicamente sospechosas de malignidad (ver Figura 14) se recomienda realizar biopsia bronquial conjuntamente con lavado (o broncoaspirado) y cepillado bronquial para el diagnóstico (149). Se ha demostrado que dicha asociación puede mejorar algo el rendimiento de la prueba. Se consideran contraindicaciones absolutas para la realización del estudio broncoscópico la ausencia de consentimiento del paciente, la falta de experiencia o de dotación técnica adecuada, la insuficiencia respiratoria no corregible y la coagulopatía no controlada. Asimismo, existen una serie de contraindicaciones relativas que han de ser tenidas en cuenta previamente a la realización de la prueba.



Figura 14: Estudio broncoscópico de paciente con lesión pulmonar endobronquial. Fuente: www.bronchotraining.org

La BC tiene mayor rentabilidad que la citología de esputo en la estrategia de estudio del NPS, aunque su sensibilidad sigue siendo muy baja y ampliamente variable según los datos recogidos en la literatura, oscilando entre el 14% (150) y el 63% (151) dependiendo de las características del nódulo (como su tamaño y localización), de la prevalencia de cáncer en la población objeto de estudio, del procedimiento empleado para la toma de muestras, (incluyendo o no técnicas adicionales como la fluoroscopia o el ultrasonido), así como de la habilidad del endoscopista. Su mayor eficacia se encuentra en lesiones mayores de 2 centímetros y de localización central, a menos de 6 cm de la carina, siendo menor en lesiones periféricas y de pequeño tamaño (152). Este rendimiento es también especialmente bajo para los nódulos benignos (14). La broncoscopia diagnóstica es un método bien tolerado y de bajo riesgo cuando es llevado a cabo por personal experimentado en las condiciones adecuadas. Un estudio retrospectivo reciente, que incluye 23.862 pacientes (153), concluyó que resulta un método seguro, reportando una mortalidad del 0,013% y un porcentaje de complicaciones severas del 0,6%, siendo las más frecuentes el broncoespasmo y la hemorragia.

Se han desarrollado nuevos sistemas como las minisondas de ultrasonidos endobronquiales (154) o instrumentos que permiten el acceso a las lesiones periféricas con mayor facilidad como la broncoscopia virtual (155), navegadores electromagnéticos (156), la broncoscopia ultrafina (157), que mediante el uso de fibras de cuarzo reduce de forma significativa el tamaño de estos aparatos permitiendo la visualización de las vías respiratorias hasta la novena generación o, incluso, la broncoscopia de autofluorescencia, si bien por el momento no están ampliamente disponibles. En un reciente metaanálisis que incluyó un total de 3.052 lesiones donde se evalúa la BC incluyendo estas nuevas técnicas en el estudio de los NPS, el rendimiento diagnóstico osciló entre 46%-86,2%, siendo muy superior al obtenido mediante otras técnicas broncoscópicas tradicionales (158). Se observó también que la rentabilidad era menor en NPS < 20 mm, con un 60,9%, frente al 82,5% en los >20 mm. Además, este procedimiento fue extremadamente seguro, con un porcentaje de desarrollo de neumotórax del 1,5%, de los cuales únicamente un 0,6% precisó drenaje.

1.5.6.3. Punción aspiración con aguja fina (PAAF) transtorácica

Se trata de un procedimiento invasivo empleado en el diagnóstico de los nódulos pulmonares desde hace más de 25 años, cuya utilidad ha sido plenamente demostrada (159). Consiste en la realización de una aspiración de líquido y tejido celular a través de una aguja de calibre fino hacia una jeringa tras punción por vía percutánea de la lesión pulmonar, consiguiendo así obtener una muestra para su estudio. El material obtenido puede también procesarse para cultivos o detección de micobacterias con técnicas de amplificación de DNA. Su indicación más frecuente es el NPS de naturaleza indeterminada y localización periférica que requiere un diagnóstico, siempre que la lesión sea accesible con control radiológico, particularmente en los casos en que éste no se haya podido obtener por BC. También es de utilidad en pacientes que presentan un NPS y declinan la resección quirúrgica, con el fin de posibilitar establecer el diagnóstico cuando se sospecha enfermedad metastásica, así como en pacientes no candidatos a cirugía por alto riesgo debido a comorbilidades (8) que requieren un diagnóstico anátomo-patológico para poder planificar el tratamiento (160), ya que en este caso se podría evitar la intervención si hubiera un diagnóstico específico de benignidad.

Puede llevarse a cabo guiada por TC que es el método empleado habitualmente en nuestro medio (ver Figura 15), por ecografía o bien mediante control fluoroscópico, que permiten seleccionar el mejor lugar de punción al diferenciar las áreas de necrosis tumoral de las áreas viables.

Está contraindicada en casos de mala colaboración por parte del enfermo, presencia de trastornos de coagulación, neumonectomía previa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave con existencia de enfisema o bullas extensas en la proximidad del nódulo (8), insuficiencia respiratoria, hipertensión pulmonar, malformaciones vasculares y nódulos de difícil acceso debido a su pequeño tamaño o localización. La realización del procedimiento se ve también limitada en los NPS localizados en los ápex pulmonares o en la proximidad del diafragma.

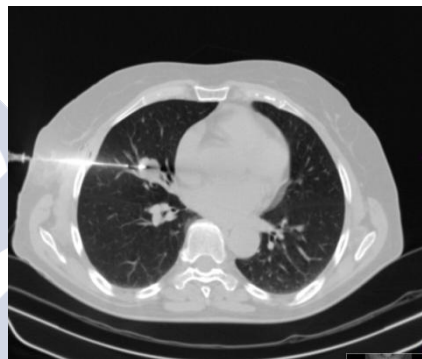


Figura 15: PAAF guiada por TC para estudio de NPS.

La PAAF se ha demostrado un método sensible para el diagnóstico de malignidad pulmonar del NPS, con mayor rentabilidad que la BC, pudiendo llegar a diagnosticar hasta el 43% de las lesiones malignas que presentaron un resultado negativo en la anterior (161). Las discrepancias objetivadas en relación a la sensibilidad previa de esta prueba (ampliamente variable en los estudios publicados) vienen condicionadas por el tamaño de la lesión, el calibre de la aguja empleada, el número de pases realizados así como por la experiencia del patólogo. En un metaanálisis publicado por Lacasse y cols. (162), que incluyó 48 estudios diagnósticos de lesiones pulmonares focales de tamaños variables, se demostró una alta sensibilidad de esta técnica en el diagnóstico de lesiones malignas del 86% y una alta especificidad del 99%, aunque ésta disminuye sustancialmente en nódulos pulmonares subcentimétricos (50%) (163), en patologías como el linfoma y en caso de enfermedad benigna, donde los valores son del 5 al 25% (164). En estos casos, la biopsia con aguja gruesa (BAG) puede aumentar el rendimiento diagnóstico. La PAAF presenta también una menor probabilidad de arrojar un diagnóstico preciso cuanto más profundamente se localice la lesión con respecto a la pleura y en los NPS ubicados en los lóbulos inferiores. Se ha observado que,

entre el 4 y el 18% de las muestras tomadas por este procedimiento, son inadecuadas para su estudio citohistológico posterior. La revisión citológica inmediata puede obviar el problema, permitiendo incrementar la sensibilidad, mejorar el porcentaje de VPN y la precisión de la técnica (165).

La tasa de complicaciones es altamente dependiente del operador y de la localización del nódulo, siendo las más frecuentes la hemorragia, presente en el 1% de los casos y, sobre todo, el neumotórax, que puede aparecer en aproximadamente un 15% de los casos, pudiendo minimizarse dicha cifra mediante el empleo de agujas de ángulo pronunciado. La mayoría son de poca relevancia y se resuelven espontáneamente, requiriendo colocación de tubo de drenaje únicamente un 6,6% (166). La presencia de EPOC, el aumento en el número de pases, la localización más central de la lesión y la edad, incrementan el riesgo de neumotórax post-punción. Otras complicaciones mucho menos frecuentes son la embolia aérea o la siembra tumoral entre otras (167). Se ha de tener en cuenta que un resultado negativo en esta prueba no siempre excluye malignidad, existiendo generalmente menos de un 10% de falsos negativos, y una tasa de falsos positivos habitualmente inferior al 1% (168).

1.5.6.4. Procedimientos quirúrgicos

A menudo las técnicas anteriores (citología de esputo, BC y PAAF) no son capaces de ofrecer un diagnóstico definitivo. En estos casos, el clínico debe elegir entre llevar a cabo un seguimiento evolutivo de la lesión a través de pruebas de imagen seriadas o bien llegar, si es preciso, tras considerar el riesgo quirúrgico que conlleva frente al potencial beneficio de obtener un diagnóstico definitivo, a la intervención quirúrgica con fines diagnóstico-terapéuticos ya sea a través de la videotoracoscopia asistida (VATS) o de la toracotomía. La decisión de empleo de una u otra estará condicionada por las características de la lesión pulmonar y del paciente.

1.5.6.4.1. Videotoracoscopia asistida (VATS)

Esta técnica solamente debe realizarse cuando no se ha podido determinar la naturaleza del NPS por medio de otros métodos menos invasivos. Es útil sobre todo, para el diagnóstico de lesiones nodulares que se localizan en la periferia del pulmón (a 2 cm de la pleura) y en algunas lesiones centrales localizadas en los lóbulos inferiores (169). Cuando los NPS son de pequeñas dimensiones o están situados más profundamente en el parénquima se pueden marcar previamente, habitualmente mediante punción transtorácica dirigida con TC e introducción de un colorante o bien mediante colocación de un arpón metálico (170,171). Presenta como ventaja una menor invasividad con respecto a la toracotomía, una menor morbilidad y mortalidad quirúrgica, y condiciona una estancia hospitalaria más corta (11). Permite además, tras llevar a cabo un diagnóstico intraoperatorio, la eventual reconversión a toracotomía si fuera necesario, lo cual ocurre en aproximadamente un 24% de los casos (169). Realizada según sus indicaciones precisas, alcanza niveles de sensibilidad y especificidad cercanos al 100%. Su principal inconveniente es que, a menudo, las lesiones no sólidas producen una apariencia normal en la inspección quirúrgica pudiendo pasar desapercibidas en la intervención, lo que obligaría a realizar toracotomía. Los riesgos son bajos, sin apenas mortalidad (aproximadamente de 0,5%) (172).

1.5.6.4.2. Toracotomía

Esta constituye el método final a emplear cuando el NPS no es accesible mediante las anteriores técnicas. La resección de la lesión pulmonar mediante toracotomía constituye el “gold standard” en el diagnóstico del nódulo pulmonar pudiendo, además, ser terapéutica. Las lesiones de elevada probabilidad de malignidad, de localización central, particularmente las localizadas en lóbulos pulmonares superiores, o de gran tamaño, requieren habitualmente llevar a cabo dicha técnica para su resección. La ventaja de este procedimiento viene dada, en caso de confirmación de malignidad de la lesión, por la posibilidad de realizar resecciones mayores acompañadas de linfadenectomía. Casi todos los nódulos solitarios son resecables (80 a 100%). Este procedimiento llevado a cabo en pacientes con nódulos malignos presenta una mortalidad operatoria del 3 al 7% dependiendo del tipo de resección, la edad del paciente y de sus comorbilidades. En el caso de nódulos benignos, la tasa de mortalidad asociada a la resección es inferior al 1% (13).

1.5.7. Biomarcadores

Algunos autores ponen énfasis en la futura importancia de la realización de un perfil genético del paciente que se pueda combinar con la clínica presentada. Existen recientes publicaciones que propugnan que el estudio de determinados biomarcadores junto con el tamaño del nódulo pulmonar, tiene el potencial de ayudar a guiar el manejo de pacientes con nódulos pulmonares de origen indetermindado (173), o bien el empleo de microRNAs plasmáticos como potenciales biomarcadores circulantes con el mismo fin (174). Daly y cols. (175), consiguieron desarrollar un panel de biomarcadores plasmáticos capaz de identificar los nódulos benignos, de lo contrario considerados indeterminados, con un alto grado de precisión. Dicho panel pudiera tener utilidad clínica en la estratificación de riesgo de los nódulos pulmonares detectados mediante cribado, disminuyendo el seguimiento de imagen innecesario o los procedimientos invasivos, evitando potencialmente la morbilidad, mortalidad así como los gastos sanitarios innecesarios en estos enfermos. Anteriormente, Patz y cols. (176), consiguieran determinar un panel de cuatro proteínas séricas capaces, potencialmente, de predecir a aquellos individuos con alto riesgo de cáncer de pulmón.

1.5.8. Algoritmo diagnóstico del NPS

En la actualidad el manejo de los NPS continúa siendo controvertido, no habiendo un consenso general de actuación. Existen múltiples algoritmos de abordaje diagnóstico en función de las características del centro, de la población estudiada, así como de los recursos disponibles. Las decisiones como la indicación del procedimiento diagnóstico a realizar, o la frecuencia y duración del seguimiento, dependen de múltiples factores clínicos y relacionados con la lesión que condicionan el riesgo de malignidad, así como por la edad y las comorbilidades presentadas por el paciente.

Un posible modelo de actuación para los nódulos sólidos de tamaño igual o superior a 8-10 mm, sería el basado en los trabajos de Ost y cols. (13,66), en los que la actitud diagnóstica y terapéutica a seguir dependerá de la probabilidad de malignidad calculada, condicionando la indicación de las pruebas complementarias a realizar y la interpretación de las mismas. Deberá tenerse en cuenta, asimismo, si el paciente es candidato o no a cirugía y las preferencias de éste una vez informado (177). Dicho algoritmo de decisión a seguir en el

estudio de estos NPS queda resumido en la Figura 16. A grandes rasgos, la tendencia sería la observación cuando la probabilidad de malignidad sea baja, la cirugía si la sospecha de malignidad es elevada y realización de técnicas complementarias orientadas a la obtención de material histológico y el estudio FDG-PET cuando la probabilidad sea intermedia.

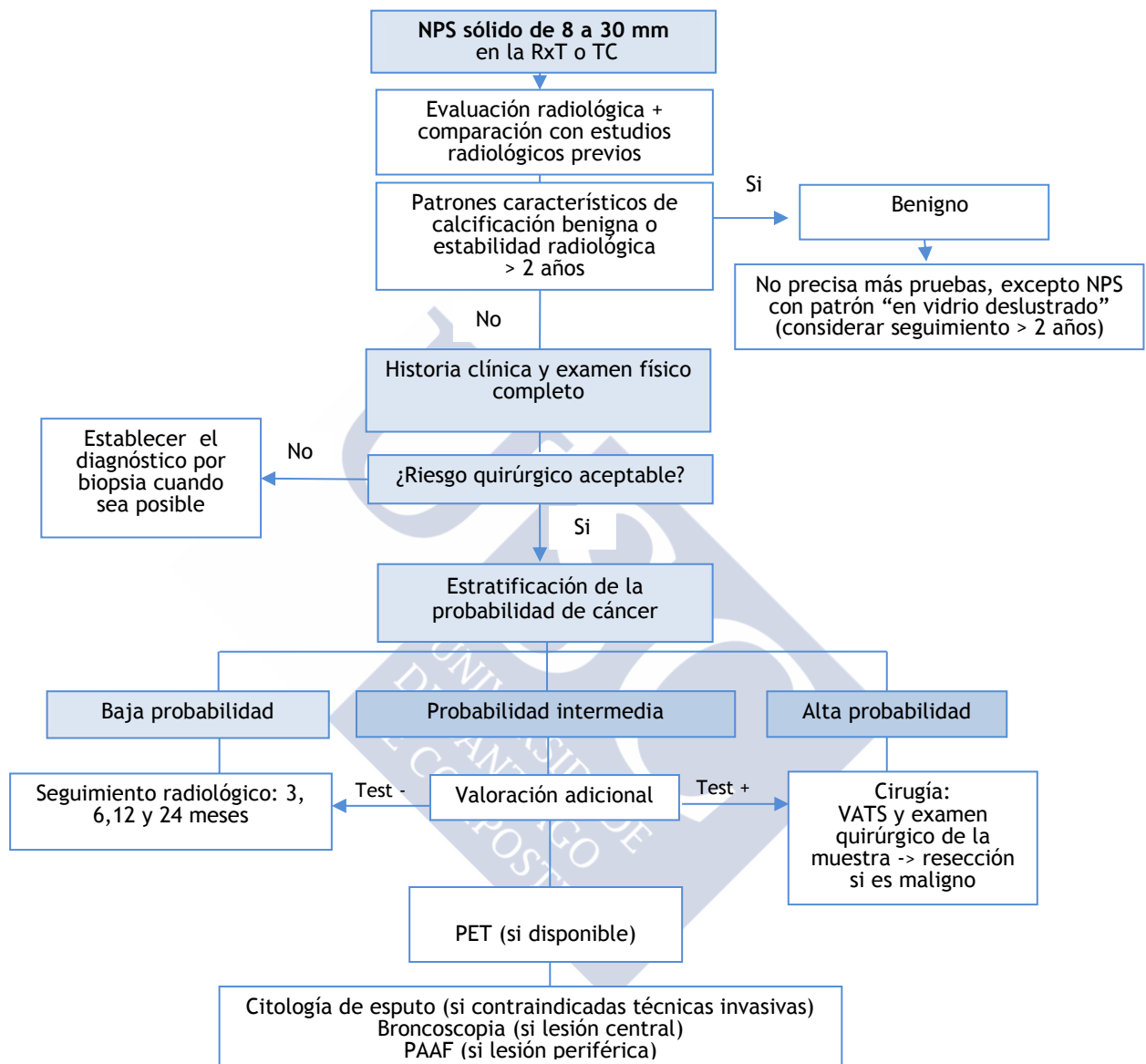


Figura 16: Algoritmo recomendado para el manejo de pacientes con NPS que midan de 8 a 30 mm. Modificado de Ost. (66).

Los nódulos pulmonares de tamaño inferior a 8-10 mm de diámetro, presentan una menor probabilidad de malignidad en relación a los de mayor tamaño. Según algunos estudios de cribado realizados con TAC de bajas dosis, la probabilidad de malignidad en las lesiones menores de 5 mm es inferior al 1%, siendo del 2,3 al 6% en aquellos que miden entre 5 y 9 mm, pudiendo llegar al 18% en pacientes con antecedente de neoplasia extratorácica (178). Este tipo de lesiones requieren además, un manejo diferente condicionado por la problemática derivada de una menor accesibilidad a la punción y por una menor efectividad de las técnicas diagnósticas de imagen (PET o TC con contraste). De modo general, en la toma de decisiones relacionadas con los NPS subcentimétricos la mayoría de los expertos recomiendan seguimiento radiológico a corto plazo evitando la realización de técnicas invasivas en pacientes de bajo riesgo y recomendándolas en pacientes con probabilidad de malignidad elevada (23).

Se ha comprobado que el enfoque tradicional de seguimiento radiológico a dos años en la mayoría de los pacientes con NPS de origen indeterminado era innecesario y contribuía a un costo sustancial y elevada exposición a la radiación en la población afectada. Las actualizaciones en las guías de evaluación de NPS de origen indeterminado recomiendan, teniendo en cuenta lo anterior, un manejo diferente para los nódulos milimétricos (≤ 8 mm de diámetro) (179,9) y los nódulos subsólidos. El American College of Chest Physicians (ACCP) y la Sociedad Fleischner, en esa línea, publicaron recientemente directrices para el manejo de los NPS basadas, además de en el tamaño y características radiológicas de las lesiones, en su probabilidad pretest de malignidad (3,61). Las decisiones en el manejo de estos enfermos se dividen en tres categorías generales basadas en su riesgo pretest de malignidad. Para los enfermos con baja probabilidad de malignidad se recomienda seguimiento evolutivo periódico por técnicas de imagen. Cuando dicha probabilidad es intermedia, estaría justificado el empleo de técnicas complementarias de imagen funcional (FDG-PET) y/o biopsia y, finalmente cuando la probabilidad pretest es alta se recomienda la cirugía.

La SEPAR ha publicado una serie de recomendaciones al respecto basadas en las directrices de manejo internacionales anteriormente mencionadas, que únicamente pretenden ser un instrumento que facilite la toma de decisiones en los pacientes con un NPS y que resumimos en las siguientes figuras. En éstas, se consideran pacientes en situaciones especiales aquellos con neoplasia previa o sincrónica, en los que se incrementa considerablemente la probabilidad de malignidad, aunque sean NPS de pequeño tamaño (9). Aun así, teniendo en cuenta, que hasta un tercio de éstos pueden ser de etiología benigna, el diagnóstico debe confirmarse antes de considerar al enfermo no subsidiario de tratamientos potencialmente curativos (3). Por otro lado, en pacientes inoperables la realización de PAAF o biopsia estaría indicada en los casos con elevada probabilidad de malignidad o estudio PET positivo para orientar al tratamiento más adecuado en el caso de tratarse de un tumor maligno primario pulmonar (81).

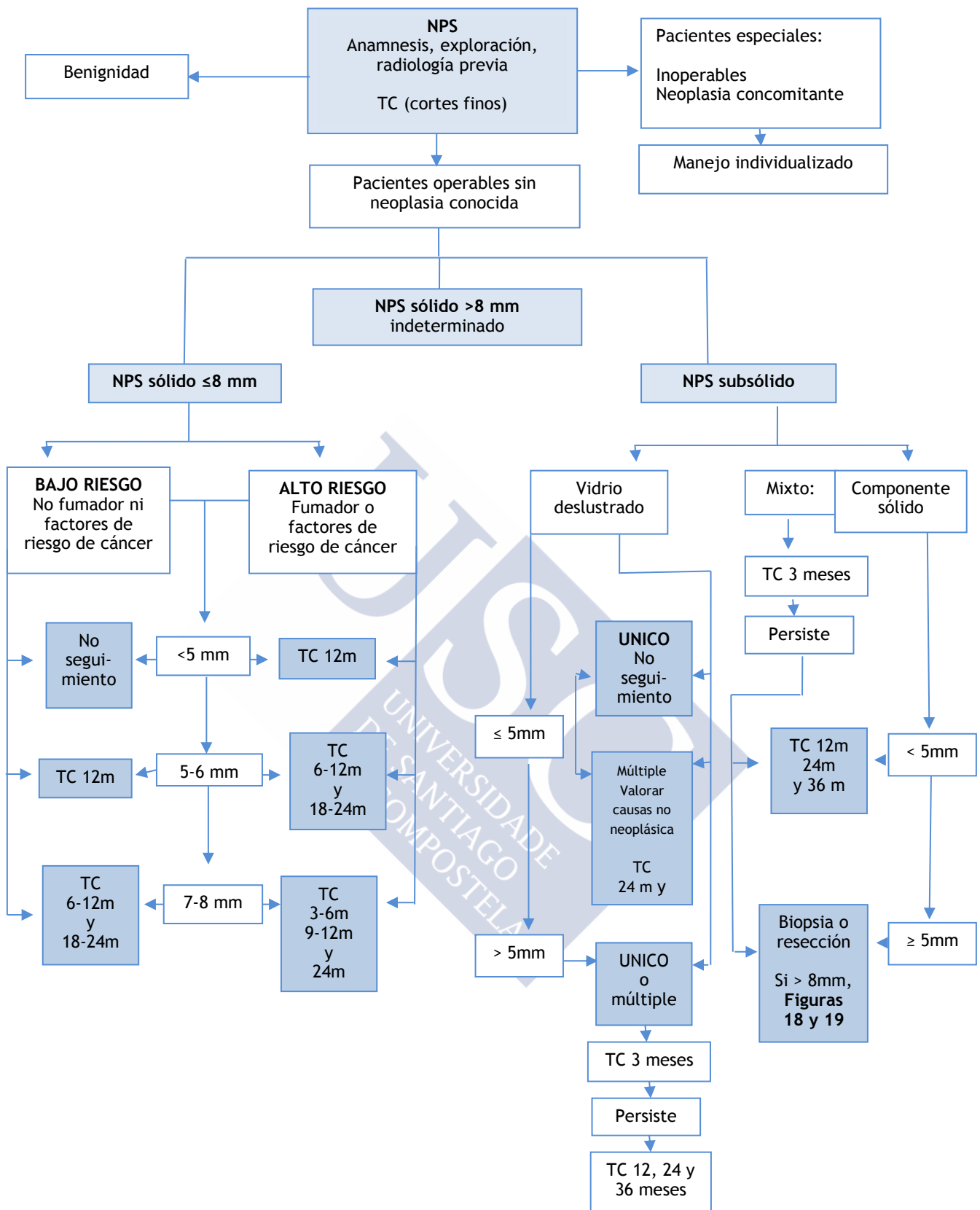


Figura 17: Algoritmo de manejo del NPS. Clasificación inicial y pauta de observación en NPS ≤8 mm y NPS subsólidos. Modificado de Álvarez- Martínez (81).

Las figuras 18 y 19 se refieren al manejo de los NPS sólidos indeterminados de tamaño superior a los 8 mm, en función de la accesibilidad o no a la posible realización de estudio FDG-PET.

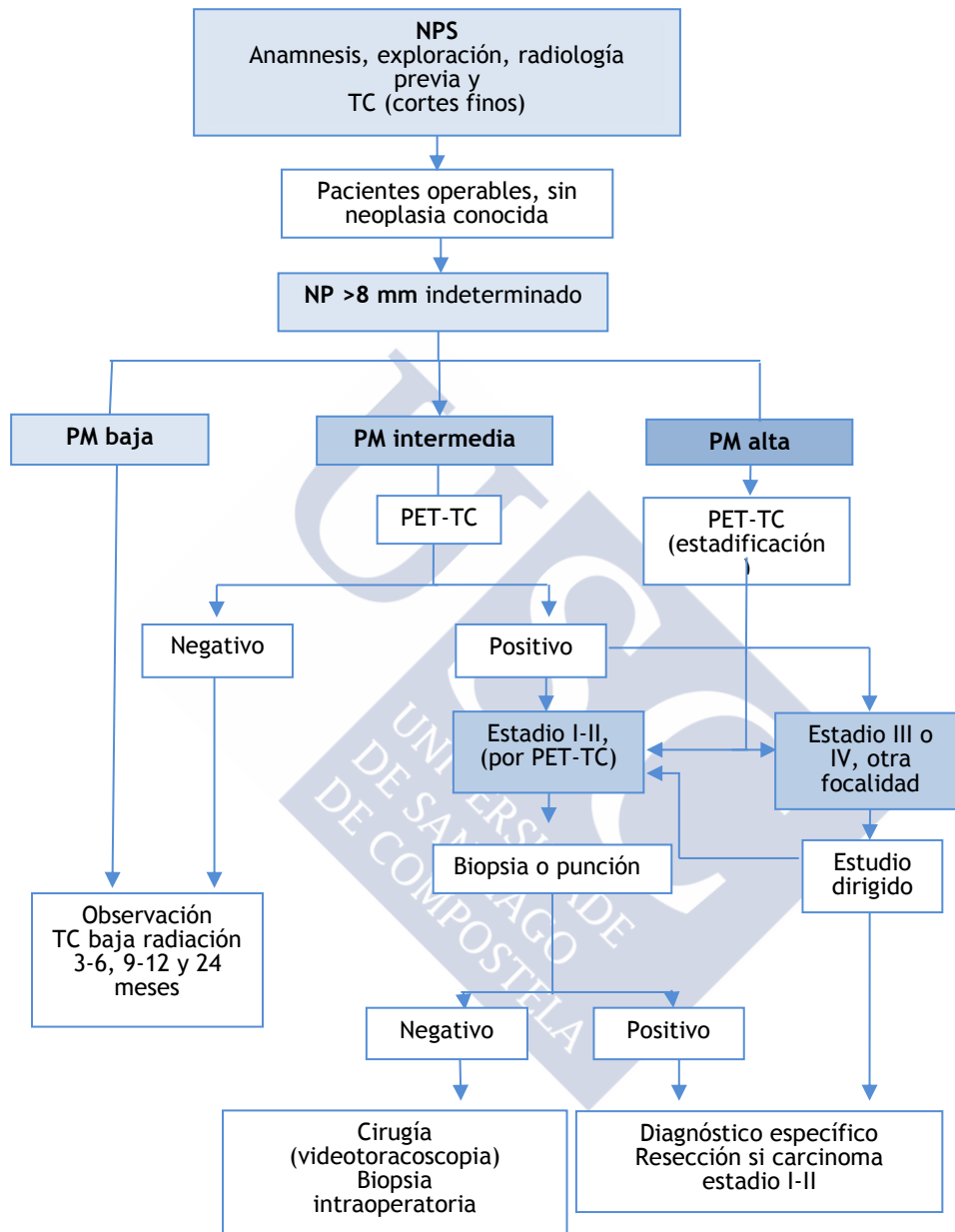


Figura 18: Algoritmo de manejo del NPS sólido > 8 mm en ámbitos clínicos con fácil acceso a realización de estudio FDG-PET. Fuente: (81).

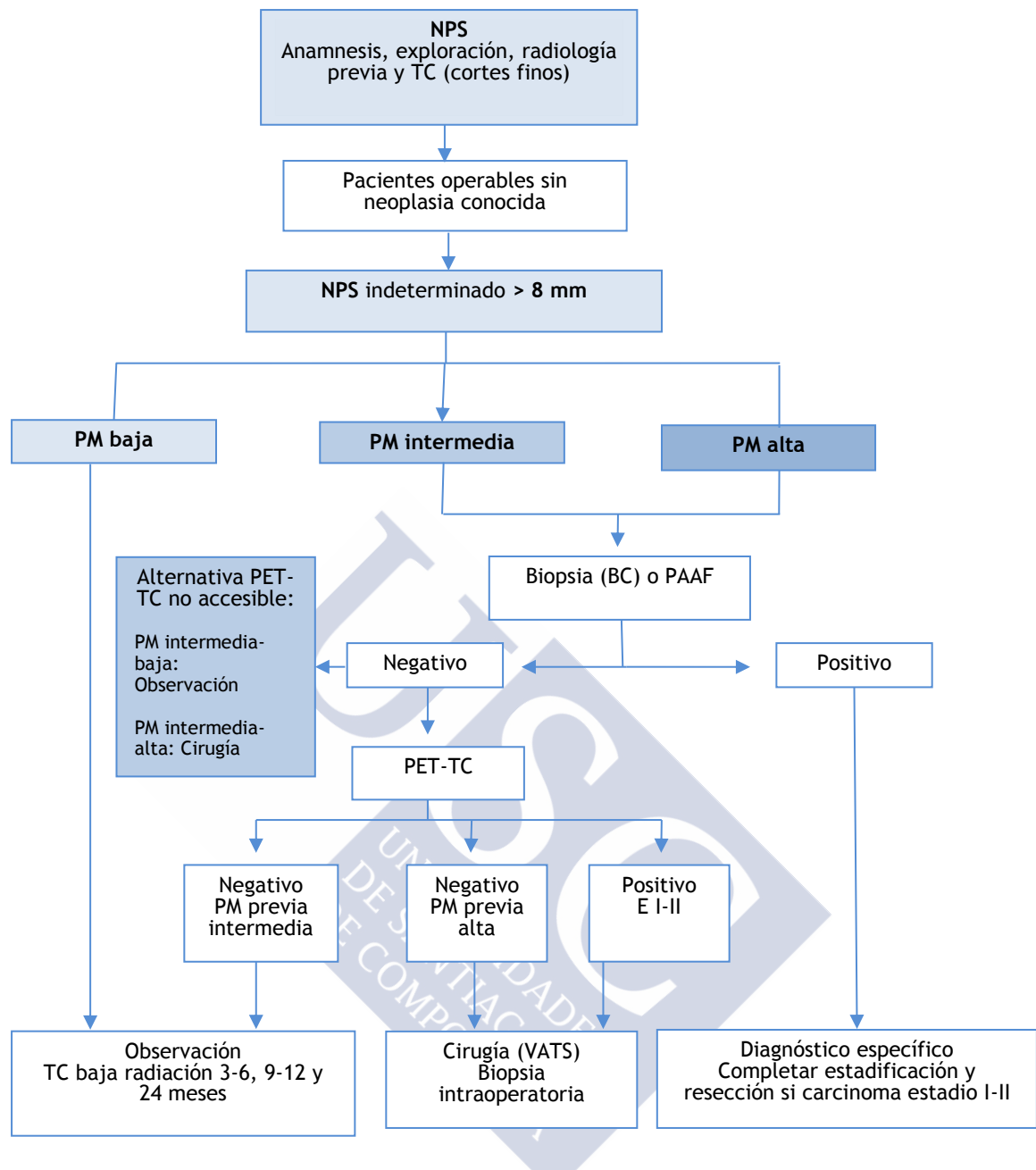


Figura 19: Algoritmo de manejo del NPS sólido > 8 mm en ámbitos clínicos con difícil acceso a realización de estudio PET. Fuente: (81).





OBJETIVOS



2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

El presente trabajo tiene como objetivos principales analizar nuestra experiencia en la caracterización de los nódulos pulmonares solitarios (NPS) de origen indeterminado mediante estudio FDG-PET, así como estudiar la posible correlación del SUV_{máx} con otros parámetros clínico-radiológicos.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Descripción de la población seleccionada con NPS de origen indeterminado.
- Determinar la prevalencia de malignidad en los NPS derivados para evaluación PET y establecer los tipos histológicos más frecuentes.
- Analizar los resultados del estudio metabólico de los NPS mediante FDG-PET precisando la capacidad diagnóstica del análisis visual y semicuantitativo, con el punto de corte habitualmente empleado ($SUV_{máx} \geq 2,5$), en la diferenciación de su naturaleza benigna o maligna.
- Establecer una posible asociación entre la intensidad de la captación de FDG en el NPS, en base al valor del SUV_{máx}, y otros parámetros clínico-radiológicos.
- Analizar la posible relación entre el grado de actividad metabólica en los NPS malignos y su pronóstico, reflejado en términos de supervivencia e intervalo libre de enfermedad.
- Definir las principales causas de resultados falsos positivos y negativos con la FDG-PET.
- Estudiar la validez y precisión diagnóstica del estudio PET en la diferenciación de los NPS de origen incierto.
- Valorar la posibilidad de un nuevo punto de corte de SUV_{máx} óptimo, con utilidad en el diagnóstico diferencial de los NPS.
- Precisar el valor adicional de la PET, en relación a los parámetros clínico-radiológicos, en la determinación de la probabilidad de malignidad de los NPS indeterminados.





MATERIAL Y MÉTODOS



3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO

Para el presente trabajo se llevó a cabo un estudio descriptivo observacional de carácter retrospectivo, en una cohorte de casos existente con anterioridad.

3.2. ÁMBITO GEOGRÁFICO

Los pacientes estudiados procedieron del área sanitaria perteneciente al Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). Este centro cubre una población de 384.637 habitantes, siendo un hospital universitario de tercer nivel que atiende directamente a la población de su Área de Salud correspondiente y es, además, centro de referencia para los hospitales de otras áreas geográficas pertenecientes a la red pública de la Comunidad Autónoma Gallega.

3.3. PERÍODO DE ESTUDIO

Se incluyó un período de 5 años consecutivos, de julio del 2005 a julio del 2010. Este intervalo de tiempo ha posibilitado que dispongamos en todos los pacientes de un período de seguimiento de al menos 2 años.

3.4. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Está formada por aquellos enfermos que acudieron al Servicio de Medicina Nuclear de nuestra institución, procedentes del área sanitaria anteriormente reseñada y durante el período de tiempo mencionado, referidos fundamentalmente desde los Servicios de Neumología, Cirugía Torácica, Medicina Interna y Oncología Médica. Se han incluido todos los pacientes remitidos para la realización de un estudio PET con finalidad diagnóstica de una lesión nodular pulmonar de origen indeterminado detectada en una radiografía o TC torácico previo, que cumplieron los criterios de selección.

La incorporación al estudio se ha hecho de forma retrospectiva a partir de la revisión de la documentación clínica y radiológica original de 628 pacientes, para seleccionar aquellos que cumplieran con los siguientes requisitos.

3.4.1. Criterios de inclusión

- Presencia de un NPS objetivado en la radiografía y/o tomografía computarizada de tórax, no tratado, y de naturaleza no determinada en base a las pruebas realizadas hasta ese momento.
- Radiografía y/o TC de tórax disponible.
- Estudio PET realizado con finalidad diagnóstica.

- Pacientes que presentaron un diagnóstico definitivo (benigno o maligno) determinado por el análisis histológico de la lesión o, al menos, 24 meses de seguimiento clínico-radiológico.

Los antecedentes de malignidad previa o de diabetes mellitus no se consideraron, en principio, criterios de exclusión.

3.4.2. Criterios de exclusión

- Lesiones pulmonares que presentaban un tamaño superior a los 3 cm de diámetro o imágenes radiológicas que no cumplían con la definición de nódulo pulmonar, como lesiones extraparenquimatosas así como aquellas que mostrasen datos de infiltración maligna o bien de calcificación típicamente benigna. También se excluyeron los nódulos menores de 4 mm que estarían pobremente caracterizados en el estudio PET.

- Falta de disponibilidad de un diagnóstico final anatomopatológico o, en su defecto, seguimiento clínico-radiológico posterior de la lesión durante un período superior a dos años que permitiera la clasificación del nódulo como maligno o benigno.

- Pacientes en los que la lesión correspondiera a un tumor pulmonar ya conocido, que fueron remitidos para estadificación previa a tratamiento o con metástasis pulmonares ya conocidas.

- Aquellos casos en los que no pudo recuperarse la Historia Clínica o en los que no estuvo disponible la información de las pruebas radiológicas de imagen (RxT y TC torácico) o del estudio PET.

El Comité de Ética de nuestra Institución no requiere el consentimiento del paciente para la revisión retrospectiva de los estudios de imagen.

3.5. MUESTRA

La cohorte de 628 pacientes estudiados se seleccionó a través de la base de datos específica para registro de solicitudes de PET implementada a tal efecto en nuestro Servicio, realizándose posteriormente un análisis secuencial únicamente de aquéllos 334 enfermos de nuestra población de estudio que cumplieron los criterios de selección, descartándose otros 294 como consecuencia de las causas detalladas posteriormente en el apartado de Resultados.

3.6. PROTOCOLO DE ESTUDIO

3.6.1. Flujo de pacientes

El flujo asistencial de nuestra población procedió fundamentalmente de los pacientes de las consultas y/o planta de hospitalización de los Servicios de Neumología, Cirugía Torácica, Oncología o Medicina Interna, que fueron derivados para realización de un estudio PET en Medicina Nuclear con la intención de completar la valoración de aquellas lesiones nodulares pulmonares que no habían podido ser filiadas tras llevar a cabo el protocolo de estudio habitual con otras pruebas diagnósticas convencionales.

3.6.2. Recogida de información y manejo de los datos

Habitualmente los pacientes que llegan a nuestro Servicio han sido evaluados clínicamente, habiendo realizado, además, anteriormente, una serie de pruebas complementarias con el objetivo de filiar la lesión. Los registros médicos de todos estos enfermos fueron revisados con el fin de recoger información de los datos clínicos, los resultados de las pruebas diagnósticas y control evolutivo, así como la información relativa a su supervivencia.

La información necesaria para este estudio se obtuvo a partir de la historia clínica del enfermo recuperada a través del sistema informático que gestiona dicho historial en nuestro centro (IANUS) o bien mediante una búsqueda manual a través del sistema tradicional centralizado de Archivos Clínicos Hospitalarios cuando no se dispusiera de soporte informático, dado que la tecnología anterior no se implantó en nuestro centro hasta mediados del año 2007.

Se diseñó un protocolo específico de recogida de datos y la información fue introducida en una base de datos Access creada a tal efecto (ver Figura 20).

Figura 20: Base de datos empleada para recoger la información de la historia clínica.

Tras valorar si el enfermo cumplía los criterios de inclusión en el estudio, se procedió al análisis y registro de variables que incluyeron:

Datos socio-demográficos

- Parámetros de identificación: NHC y Área Sanitaria a la que pertenecía.
- Edad (años en el momento del diagnóstico).
- Sexo.

Antecedentes personales

- Patología pulmonar previa (EPOC, tuberculosis, enfermedades intersticiales, asma, TEP...). Los pacientes con antecedente de EPOC se dividieron en dos grupos en función de la severidad de su patología (leve-moderado y grave-muy grave) recogiendo, de estar disponibles, los datos de valoración de su función pulmonar, como el flujo espiratorio máximo en el primer segundo (VEF1) y la capacidad vital forzada (CVF). Se consideraron como normales los valores por encima del 80% del estimado estándar para el mismo grupo de edad y sexo que el enfermo.
- Exposición a factores de riesgo clínico como el hábito tabáquico, incluyendo la condición de fumador, años de tabaquismo o transcurridos desde que dejó de fumar y consumo habitual, según lo referido en la historia clínica por los médicos responsables de la asistencia del paciente. La historia de tabaquismo se registró como variable categórica (no fumador, fumador activo o exfumador), como variable continua (número de cig/día o paquetes-año de exposición total) o como una variable dicotómica (tabaquismo importante vs leve, considerándose el primero por una historia de tabaquismo de ≥ 20 paquetes-año y/o ≥ 20 cig/día).
- Antecedentes laborales que condicionaran exposición potencial al asbesto u otros agentes carcinogénicos como el polvo de sílice, carbón o la radiación previa.
- Presencia de diabetes mellitus (DM).
- Información clínica adicional acerca de antecedentes personales, incluyendo, además, historial de tumores malignos previos. Según esto, los enfermos fueron divididos en tres categorías: sin antecedentes de cáncer, con antecedente de carcinoma pulmonar y con historia de malignidad extrapulmonar (potencialmente metastásica al pulmón), y en dos grupos según la afectación fuera única o múltiple. Los pacientes con una historia de neoplasia pulmonar y extrapulmonar, se incluyeron en la categoría de cáncer de pulmón. Se apuntó, además, la localización del tumor primario, la histología y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial. En el caso de existencia de tumores múltiples se anotó la fecha del último en ser diagnosticado.
- También se valoró la existencia de antecedentes familiares de cáncer de pulmón u otros procesos oncológicos.

Sintomatología clínica atribuible al nódulo

Se estableció si la existencia del nódulo fue un hallazgo incidental o si por el contrario el enfermo presentó de síntomas respiratorios o sistémicos que motivaron la realización del estudio radiográfico y que no eran explicables por otras causas clínicas o comorbilidad. Se registró, a este respecto, la ausencia de síntomas o bien la presencia de los mismos incluyendo: tos, expectoración hemoptoica/hemoptisis, dolor pleurítico ipsilateral, fiebre o síndrome constitucional, entre otros.

Datos de laboratorio

Se incluyó la cifra de niveles de marcadores tumorales, en caso de existir determinación de éstos. Se constató si dichos niveles permanecían dentro de los límites de la normalidad o bien estaban elevados y se procedió a registrar, en ese caso, los parámetros séricos incrementados.

Datos de microbiología

Se anotó también la fecha de realización y los resultados de las baciloscopias y cultivos de esputo, así como otras muestras respiratorias obtenidas mediante los métodos invasivos de estudio anteriormente descritos en el apartado 1.5.6.2. de la Introducción.

Datos de las pruebas de imagen radiológica (RxT y TC tóraco-abdominal incluyendo hasta las glándulas suprarrenales).

Tras la revisión de todos los informes radiológicos de las anteriores pruebas complementarias se apuntó:

- Tamaño del nódulo: obtenido a partir del diámetro máximo de la lesión medido en milímetros. En función de éste, se categorizaron las lesiones en tres grupos: subcentimétricas (< 1 cm) y mayores de un centímetro, a su vez divididas en dos grupos (entre 1- 2 cm y > 2 a 3 cm).
- Localización del nódulo: incluyendo el campo pulmonar afectado (izquierdo vs derecho) y el lóbulo pulmonar sobre el que se asienta la lesión. Se ha analizado también, la localización superior (lóbulos superiores y lóbulo medio) vs inferior (lóbulos inferiores), así como su ubicación periférica vs central.
- Características de los márgenes: en función de ello se clasificó al nódulo como liso, espiculado o lobulado, y en bien definido vs mal definido. Se valoró también la densidad así como la presencia de otras características radiológicas que pudieran orientar a su naturaleza benigna o maligna (como la existencia de un patrón específico de calcificación, crecimiento con respecto a controles previos o nueva aparición, presencia de cavitación, realce tras la administración de contraste y heterogeneidad).

Las lesiones descritas en estas pruebas de imagen como inespecíficas, con patrón de calcificación altamente sugestivo de granuloma o presentes en estudios remotos, fueron despreciadas para la intencionalidad de nuestro estudio.

Datos del estudio PET

- Análisis visual.

La PET fue clasificada inicialmente utilizando como criterio de evaluación la presencia o ausencia de avidez de FDG en el NPS en relación con la actividad del mediastino. Se consideró como positiva (hipermetabólica) en el caso de evidencia de incremento focal de captación en el área correspondiente a la lesión pulmonar nodular con respecto la actividad

mediastínica de fondo, o como negativa (hipometabólica) en el caso contrario; es decir, si la actividad en el nódulo era igual o menor que la actividad de fondo del mediastino. De forma general, la presencia de captación de FDG en el NPS se consideró compatible con malignidad, mientras la ausencia de cualquier actividad del trazador aumentada fue considerada como criterio de benignidad. Todas las exploraciones se tradujeron en positivas o negativas. No hubo interpretaciones "indeterminadas".

Además, se anotó la intensidad de la captación de FDG en un intento de optimizar aún más la caracterización del nódulo empleando para ello una escala de 4 puntos: ausente o captación fisiológica normal; ligera (actividad nodular ligeramente superior a la del mediastino); moderada (actividad en el NPS discretamente mayor que la mediastínica) e intensa (cuando la actividad en la lesión pulmonar fue marcadamente mayor que la de las estructuras adyacentes del mediastino).

Finalmente, dichas lesiones fueron catalogadas en función de la probabilidad de malignidad basada en el análisis cualitativo del NPS en el estudio PET, atendiendo al informe médico elaborado por el especialista nuclear, en una de las siguientes categorías: definitivamente maligna, definitivamente benigna, probablemente maligna, probablemente benigna e indeterminada. Esta clasificación se registró de forma estandarizada para proceder a su posterior análisis.

En caso de visualización de otros focos hipermetabólicos sugestivos de tejido neoplásico viable, también fueron debidamente anotados.

- Valoración semicuantitativa.

En caso de positividad del estudio, se registró la estimación de la actividad metabólica en la lesión a través del valor de SUV_{máx}. Las lesiones con un SUV_{máx} $\geq 2,5$ se definieron como posiblemente malignas y las lesiones con un SUV_{máx} $< 2,5$ se consideraron como benignas.

Datos anatomopatológicos

Se registró, en caso de existir, el diagnóstico anatomopatológico definitivo de la lesión pulmonar, la fecha de éste y el método a través del cual fue posible su obtención: citología de esputo, estudio de muestras obtenidas a través de FBC (fundamentalmente en las lesiones centrales y de localización endobronquial, anotando si existían o no lesiones evidentes en el transcurso de la exploración), PAAF guiada por TAC (empleada sobre todo en las lesiones de localización periférica, reseñando en este caso la existencia de eventuales complicaciones al procedimiento) y VATS o toracotomía (cuando las técnicas anteriores no posibilitaron la obtención de un diagnóstico citohistológico). En los casos en los que se objetivó la existencia de tumores primarios múltiples, cada tumor fue estudiado independientemente como un tumor primario. En todos aquellos pacientes en los que se obtuvo un diagnóstico anatomopatológico positivo, se constató la existencia o no de pieza quirúrgica que permitiera establecer la confirmación del mismo.

En las lesiones neoplásicas de naturaleza maligna se recogió el tipo y subtipo histológico (en caso de que este último figurase) y también el grado de diferenciación tumoral (bien, moderadamente o escasamente diferenciado), aunque debido a la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio esta información no estuvo disponible en todos los enfermos. La clasificación histológica se realizó según las pautas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1982 vigente en esa fecha para carcinomas de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), cuyos subtipos quedan resumidos en la Tabla 8 (180).

1. Carcinoma de células escamosas.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Papilar. 2. Célula clara. 3. Célula pequeña. 4. Basaloide.
2. Adenocarcinoma.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Acinar. 2. Papilar. 3. Carcinoma bronquioloalveolar. <ol style="list-style-type: none"> 1. No mucinoso. 2. Mucinoso. 3. Mucinoso y no mucinoso mixto o de tipo celular indeterminado. 4. Adenocarcinoma sólido con mucina. 5. Adenocarcinoma con subtipos mixtos. 6. Variantes. <ol style="list-style-type: none"> 1. Adenocarcinoma fetal bien diferenciado. 2. Adenocarcinoma mucinoso (coloide). 3. Cistoadenocarcinoma mucinoso. 4. Adenocarcinoma de células en anillo de sello. 5. Adenocarcinoma de células claras.
3. Carcinoma de células grandes.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Variantes. <ol style="list-style-type: none"> 1. Carcinoma neuroendocrino de células grandes (CCNEG). 2. CCNEG combinado. 3. Carcinoma basaloide. 4. Carcinoma de tipo linfopitelioma. 5. Carcinoma de células claras. 6. Carcinoma de células grandes con fenotipo rabdoide.
4. Carcinoma adenoescamoso.	
5. Carcinoma con elementos pleomórficos, sarcomatoideos o sarcomatosos.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Carcinoma de células fusiformes o gigantes. 2. Carcinoma fusiforme. 3. Carcinoma de células gigantes. 4. Carcinosarcoma. 5. Blastoma pulmonar.
6. Tumor carcinoide.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Carcinoide típico. 2. Carcinoide atípico.
7. Carcinoma del tipo de glándulas salivales.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Carcinoide atípico. 2. Carcinoma quístico adenoideo. 3. Carcinoma quístico adenoideo.
8. Carcinoma no clasificado.	

Tabla 8: Clasificación histológica del cáncer de pulmón de células no pequeñas según la OMS/ IASLC.
Fuente: Página web del Instituto Nacional del Cáncer (181).

Se anotaron asimismo los estudios inmunohistoquímicos llevados a cabo sobre la pieza quirúrgica para su correcta clasificación histológica. En aquellas lesiones de origen neoplásico maligno en las que se estimó conveniente la valoración de eventuales mutaciones del gen EGFR, también apuntamos dicho parámetro.

Por otro lado, en los pacientes sin evidencia de patología maligna se anotaron los estudios adicionales realizados para determinar, cuando fuera posible, la etiología de la lesión benigna.

Determinación del método diagnóstico y de la naturaleza del nódulo pulmonar

Clasificamos el método que permitió establecer el diagnóstico final de la lesión nodular en: microbiológico, anatomopatológico y seguimiento evolutivo (clínico-radiológico).

En los pacientes intervenidos quirúrgicamente, el criterio diagnóstico considerado como “gold standard” fue el resultado obtenido a través del análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica. Hubo un subgrupo de enfermos en los que debido a la edad, un elevado riesgo quirúrgico condicionado por la existencia de comorbilidades o bien por la existencia de afectación tumoral a distancia evidenciada mediante el estudio PET, en los que se desestimó la cirugía. En éstos, la confirmación de la naturaleza de las lesiones se llevó a cabo por procedimientos diagnósticos de imagen y, si fuera posible, mediante la toma de muestras histológicas de la lesión objeto de estudio.

Los pacientes sin pruebas histopatológicas de malignidad fueron sometidos a seguimiento clínico y de imagen (mediante radiografía o estudio tomográfico torácico) de al menos 2 años de duración tras la realización del estudio PET. Se evaluó la desaparición del NPS, disminución de tamaño, existencia de datos de estabilidad o bien el crecimiento del mismo, registrando además el período máximo de observación del que se dispuso para establecer dicha evolución. Para ello se tuvo en cuenta tanto el estudio realizado a través de la comparativa con pruebas de imagen anteriores, como la observación radiológica durante el seguimiento posterior del enfermo. Las lesiones que permanecieron estables radiológicamente durante un período de tiempo superior a dos años, que disminuyeron o que desaparecieron en los controles radiológicos posteriores realizados, fueron consideradas como benignas. Por el contrario, aquellos NPS que incrementaron sus dimensiones o bien se demostró progresión radiológica sugestiva de malignidad en otras localizaciones durante el seguimiento, fueron consideradas, a priori, como malignas.

Según lo anterior, se consideró un nódulo pulmonar como benigno cuando se confirmó patológicamente o mediante estudios microbiológicos una etiología benigna concreta, o bien se constató que la lesión pulmonar fue clínica y radiográficamente estable durante al menos un período de tiempo no inferior a 24 meses, disminuyó de tamaño o desapareció sin tratamiento adicional en los controles de imagen llevados a cabo durante el seguimiento. Asimismo, se consideró como nódulo pulmonar maligno aquél en el que el estudio histopatológico de la lesión reveló malignidad y, en aquellos pacientes en los que no se pudo llevar a cabo el anterior, cuando se demostró progresión radiológica significativa (es decir, crecimiento de la lesión, incremento del número de lesiones y/o evidencia de afectación metastásica a distancia durante el seguimiento) o bien se confirmó la existencia de un foco neoplásico metastásico corroborado histológicamente.

Los NPS clasificados como malignos se subdividieron a su vez, en carcinomas primarios de pulmón o metástasis de acuerdo con el diagnóstico patológico final. No se hizo distinción alguna entre recidivas pulmonares o un nuevo carcinoma primario en los pacientes con antecedentes de neoplasia pulmonar. Para los enfermos con historia de tumores extrapulmonares en los que el nódulo pudiera representar un cáncer primario pulmonar o una metástasis, fue el patólogo el que determinó uno de los diagnósticos a partir de los resultados de inmunotinción y, si fuera preciso, revisión de la pieza quirúrgica previa.

En el caso de las lesiones de naturaleza neoplásica, se registró también el **estadaje inicial** según el sistema de estadificación tumoral TNM, basado en el propugnado por Mountain (182) y aceptado por la Sociedad Española de Patología Respiratoria y Cirugía Torácica (SEPAR) (183).

Tratamiento recibido por el enfermo

Se registraron los procedimientos quirúrgicos a los que hubiera sido sometido el enfermo (incluyendo fecha de cirugía, vía de abordaje empleada y tipo de intervención), así como tratamientos radioterápicos y/o quimioterápicos que hubiera recibido.

Seguimiento clínico posterior, siendo éste de al menos de dos años de duración. Se apuntó la fecha de la última revisión médica constatada.

Se valoró asimismo la evolución clínica incluyendo la aparición de eventuales recidivas o extensión metastásica de la enfermedad, registrando el tiempo transcurrido y la ubicación de éstas y, finalmente, la mortalidad. Determinamos la fecha de fallecimiento y la causa de ésta a través de la historia clínica o mediante los sistemas de información electrónica del SERGAS con el fin de establecer el período global de **supervivencia**.

3.7. ASPECTOS TÉCNICOS DE LAS PRUEBAS REALIZADAS

3.7.1. Broncoscopia

En los pacientes procedentes de nuestro hospital se llevó a cabo en el Servicio de Neumología por personal facultativo con amplia experiencia en la realización de dicha técnica. Para ello se empleó un equipo Olympus que consta de un tubo flexible de fibra óptica que permite la visualización directa del árbol bronquial hasta los bronquios subsegmentarios, así como la toma directa de muestras a través del canal mediante los diferentes procedimientos ya comentados en el apartado 1.5.6.2 de la Introducción, para su posterior estudio microbiológico e histológico, con la posibilidad de adquisición de imágenes en formato de vídeo.

En los pacientes derivados de otras áreas sanitarias si bien pudieran haberse empleado equipos diferentes, el protocolo de actuación a seguir fue similar en todos los casos.

3.7.2. Tomografía computarizada (TC)

Dado que nuestros pacientes procedían de diversos Centros Hospitalarios, por ser el nuestro de referencia para el área sanitaria de la Comunidad Autónoma, y que en su mayoría ya habían realizado anteriormente el estudio TC, la variedad de equipos empleados fue muy amplia. No obstante, en todos los casos se obtuvieron TC torácicos con cortes hasta la región suprarrenal y, salvo contraindicación expresa (alergia al contraste yodado, insuficiencia renal...), el estudio fue realizado con administración de contraste intravenoso por su mayor capacidad de resolución. Para una correcta interpretación de los resultados, el radiólogo dispuso de acceso a la historia del paciente a la hora de interpretar las imágenes.

3.7.3. Tomografía por emisión de positrones (PET)

Como se ha comentado con anterioridad, una vez valorado clínicamente el enfermo y realizado el estudio radiológico convencional inicial, en aquellos pacientes en los que las características de la lesión no permitieron demostrar una etiología benigna, y tras realización, en algunos casos, de estudios histológicos pertinentes según el algoritmo diagnóstico habitual, el paciente fue derivado a nuestro Servicio con el fin de efectuar una exploración con tomografía por emisión de positrones con ^{18}F -FDG en un intento de establecer diagnóstico diferencial de benignidad /malignidad del nódulo.

3.7.3.1. Instrumentación



Figura 21: Tomógrafo PET Advance NXi. GE Medical Systems.

Las imágenes del estudio se obtuvieron mediante un tomógrafo PET tipo Advance NXi (General Electric Medical Systems. Milwaukee. WI) (ver Figura 21). El sistema de esta cámara PET dedicada consta de una serie de 12.096 cristales detectores de Germanato de Bismuto (BGO) repartidos en 18 detectores de 672 cristales cada uno, incluidos en el interior de un sistema estático denominado Gantry. Éstos, se encuentran dispuestos en forma de anillo alrededor de la camilla, lo cual permite la adquisición simultánea de 35 planos de imagen separados por 4,25 mm, ofreciendo un campo útil de visión (FOV) de 55,0 cm en el plano transaxial y 15,2 cm en el plano axial. En el interior del Gantry se ubican también las

fuentes de Germanio (^{68}Ge), cuya finalidad es realizar el estudio de transmisión empleado posteriormente para llevar a cabo la corrección de la atenuación, y un sistema láser para facilitar la colocación del paciente, si es preciso, antes del inicio del estudio.

La adquisición de las imágenes se realizó en modo 2D. En este método, el sistema utiliza un colimador de tungsteno con septos de 1 milímetro y 11,7 cm de longitud interpuesto entre el paciente (fuente emisora) y el sistema detector, que permite que únicamente los fotones procedentes de la aniquilación que presenten una trayectoria paralela a sus septos lleguen a

incidir en el cristal detector. Esto ocasiona una reducción de la sensibilidad con el fin de lograr una mayor resolución espacial en las imágenes obtenidas. Los tiempos de adquisición de los estudios de emisión y de transmisión fueron de 5 y 3 minutos respectivamente por cada posición de la cama, resultando un tiempo de estudio total de aproximadamente 45 minutos (5 a 6 camas en función de la altura del paciente). El estudio de transmisión se obtuvo sin la necesidad de movilizar al enfermo, a partir de la emisión de positrones de las fuentes de ^{68}Ge incluidas en el tomógrafo PET, lo cual nos permitió estimar la atenuación de los fotones gamma al atravesar el cuerpo humano y llevar a cabo la posterior corrección de la imagen de emisión en función de esa atenuación.

3.7.3.2. Recogida de datos y manejo de imágenes

Nuestro equipo estaba implementado con un software adecuado para la reconstrucción y visualización de las imágenes obtenidas. El procesado, reconstrucción y presentación de éstas se realizó en una estación de trabajo SUN (SUN Microsystems Inc. Mountain View, CA) conectada con el Gantry y la unidad de almacenamiento de datos primarios (Advance).

3.7.3.3. Protocolo de estudio PET

Todos los pacientes dieron su consentimiento informado para la realización de este estudio.

La preparación del paciente previa a la realización de la prueba requirió un período mínimo de ayuno de seis horas (a excepción de agua), siendo recomendable el consumo de al menos medio litro antes del estudio. Se administraron, además, de 0-10 mg de diazepam vía oral en función de las características individuales del enfermo, con el fin de evitar contracturas musculares que pudieran interferir en las imágenes. En ese momento se obtuvo una muestra de sangre para determinación de la glucemia. Los pacientes diabéticos fueron incluidos en el estudio tras asegurarnos de que sus niveles de glucosa sérica estaban dentro de límites aceptables, no siendo necesario la toma de precauciones especiales en su dieta.

Posteriormente, con el paciente en situación de reposo, se procedió a la administración intravenosa de una dosis de ^{18}F -FDG a través de la canalización de una vía periférica. La dosis del radiotrazador fue estimada en función del peso así como de la eventual existencia de patologías concomitantes (por ej. insuficiencia renal), oscilando en torno a los 370 MBq (10 mCi). Tras la inyección, el enfermo debió permanecer en reposo psíquico-físico (en posición de decúbito supino y en semioscuridad) durante un período de tiempo que osciló entre 45-60 minutos, recibiendo instrucciones específicas para descansar durante dicho intervalo con el fin de permitir una correcta distribución de la glucosa marcada. Una vez transcurrido ese tiempo, se posicionó sobre la camilla del tomógrafo PET en decúbito supino con los brazos alineados a ambos lados del cuerpo y se procedió a la adquisición de las imágenes en dirección caudal-craneal desde la mitad del muslo hasta la base del cráneo, aproximadamente una hora después de haberse inyectado la dosis. El tiempo de realización del FDG-PET corporal total fue de aproximadamente unos 45 minutos.

Se dieron instrucciones al enfermo para que mantuviera una respiración normal durante la prueba.

3.7.3.4. Procesado de las imágenes adquiridas

Una vez finalizada la adquisición del estudio se procedió a su procesado. Inicialmente se obtuvieron imágenes de emisión sin corrección de atenuación en modo 2D, de alta sensibilidad, para 5 minutos por campo de visión (bed), cada uno cubriendo 14,45 cm, por lo que se realizó una corrección de las imágenes mediante escaneo de transmisión estándar con fuentes de ^{68}Ge para los fenómenos de desintegración, dispersión así como para los artefactos al azar, y posteriormente se reconstruyó utilizando metodología OS-EM (ordered subset expectation maximization) con 2 iteraciones y 28 subconjuntos, con una matriz de 128 x 128 correspondiente a un tamaño de píxel de 4 x 4 mm, con sección de separación de 4,30 mm por corte y post-smoothing con filtro gaussiano.

El procesado de las imágenes tomográficas permitió la reconstrucción del estudio y su visualización en los tres ejes del espacio (transaxial, coronal y sagital) así como una imagen en proyección de máxima intensidad (MIP) en tres dimensiones (3D) giratoria. Éstas fueron posteriormente revisadas e interpretadas en la estación de trabajo y en imagen impresa en placas fotográficas, presentadas habitualmente en una escala de grises. Se revisaron también las imágenes no corregidas, debido a que ocasionalmente resultan más precisas para la evaluación de los nódulos pulmonares.

3.7.3.5. Evaluación e interpretación de las imágenes

La información clínica del paciente fue conocida de antemano a la adquisición de la PET, ya que inmediatamente antes de la toma de imágenes se realizó en todos ellos una adecuada anamnesis que incluyó la posible existencia de procesos patológicos que pudieran condicionar la interpretación (por ej. inflamatorio-infecciosos). Asimismo, en la mayoría de los enfermos los estudios de tomografía computarizada y/o las radiografías de tórax realizadas estaban disponibles. La información radiológica útil en ese momento era variada, aunque el tamaño de la lesión y donde estaba localizada fueron generalmente conocidos.

Todas las imágenes se interpretaron e informaron en la estación de trabajo por médicos nucleares con amplia experiencia. El análisis incluyó una evaluación visual así como una evaluación semicuantitativa de las mismas empleando para ello el índice de captación estandarizada (SUV_{máx}).

3.7.3.5.1. Análisis cualitativo o visual

Para la realización de éste, se examinaron las imágenes obtenidas en las diferentes proyecciones valorándose mediante análisis subjetivo visual la presencia de áreas focales de incremento en la captación de FDG en los campos pulmonares que no fueran atribuibles a actividad fisiológica.

Los estudios se dividieron, según el grado de captación de FDG en la lesión nodular, en positivos y negativos, es decir, sin evidencia de actividad patológica. Posteriormente, se categorizaron según la intensidad de la captación de FDG en el NPS comparativamente con la intensidad en el mediastino mediante una escala de 4 grados establecidos: intensamente positivo, moderadamente positivo, débilmente positivo y negativo, modificado a partir de un método publicado previamente (184). Según el resultado en el informe PET basado en el

análisis visual, los nódulos fueron a continuación clasificados en cinco categorías: definitivamente maligno, definitivamente benigno, probablemente maligno, probablemente benigno e indeterminado.

Finalmente, consideramos otras características de las imágenes que pudieran aumentar la exactitud a la hora de interpretar el estudio PET, valorando la posible presencia de focos patológicos de hipermetabolismo en otras localizaciones (ganglios linfáticos o posibles metástasis a distancia), así como la eventual presencia de neoplasias concurrentes.

3.7.3.5.2. Análisis semicuantitativo

Se empleó de forma complementaria al análisis visual en el estudio del NPS utilizando para ello el cálculo del SUV máximo (SUV_{máx}) obtenido a través de las herramientas de análisis incluidas en el software de la estación de trabajo. Su finalidad fue mejorar la precisión diagnóstica y reducir la influencia de factores subjetivos del operador. El valor del SUV_{máx} y su adecuada estimación requiere una cuidadosa estandarización del procedimiento. Para ello, tras finalizar la adquisición y reconstrucción del estudio, tras aplicar la corrección para la atenuación corporal, se procedió a trazar una región de interés circular bidimensional (ROI) corte a corte en las imágenes transaxiales corregidas de la PET hasta abarcar la totalidad del volumen del NPS identificado como correspondiente con la lesión referida en el estudio TC torácico.

El valor del SUV_{máx} se calculó como la concentración de la actividad en la lesión tras haber corregido este valor por el peso corporal y la dosis inyectada al enfermo, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\text{SUV}_{\text{máx}} = \frac{\text{Actividad máxima en la ROI (mCi/ml)}}{\text{Dosis de FDG inyectada (mCi)} \times \text{Peso corporal del paciente (g)}}$$

En aquellos pacientes en los que no se visualizaron claros focos hipermetabólicos en la PET, debido a una muy baja captación de FDG por la lesión pulmonar, el trazado de la ROI se realizó tras extrapolar su ubicación a partir de la localización del nódulo en las imágenes de la TC. Como se mencionó en apartados anteriores, se aplicó un umbral de SUV_{máx} de 2,5 para diferenciar entre lesiones benignas y malignas. De tal forma que las lesiones con un SUV_{máx} $\geq 2,5$ se definieron como malignas y las lesiones con un SUV_{máx} $< 2,5$ se consideraron como benignas (negativas).

3.8. ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se realizó empleando un sistema informático dotado de software de tratamiento estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 19,0 en castellano, procediéndose al análisis de los parámetros clínico-radiológicos y metabólicos recogidos anteriormente en la base de datos Access y posteriormente importados con la intención de estudiar asociaciones estadísticas significativas entre ellos. La transferencia desde la base de datos ha sido comprobada en dos ocasiones y los valores extremos han sido verificados.

3.8.1. Descripción de la población de estudio

Para el análisis de los datos obtenidos se empleó la estadística descriptiva. En la exposición de las variables cuantitativas se utilizó el formato convencional de valor de media \pm desviación estándar (DE) cuando siguieron una distribución normal, y mediana con rango intercuartílico cuando la distribución resultó ser no gaussiana. Para las variables cualitativas o categóricas, la descripción se realizó en base a proporciones de la población expresadas como porcentajes y frecuencias absolutas.

3.8.2. Estudio analítico

3.8.2.1. Comparación de poblaciones

Inicialmente, procedimos a dividir la población de estudio en función de la naturaleza del nódulo según los parámetros anteriormente descritos, en dos subgrupos: benigno y maligno. A su vez el grupo de lesiones malignas se dividió en función de su origen en: metastásicas o primarias pulmonares y, dentro de éstas últimas, se establecieron diferentes subgrupos en función de su tipo histológico. Para la comparación de estas subpoblaciones, se eligió la metodología estadística a aplicar en función del tipo de variables a estudio.

Se emplearon test de comparación de proporciones para evaluar diferencias en frecuencias y analizar la posible relación estadística entre las variables categóricas de los diferentes subgrupos, mediante el empleo del test chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher según correspondiera. Por otro lado, la comparación de los valores medios obtenidos en el análisis de las variables independientes cuantitativas con distribución normal de los diferentes subgrupos se realizó mediante un test de comparación de medias como el test “t” de Student para una muestra o el análisis de la varianza (ANOVA univariante), en el caso de compararse variables independientes policotómicas de más de dos grupos.

Posteriormente, se procedió a evaluar la posible relación del parámetro semicuantitativo obtenido en la realización de la PET (SUVmáx) con otras variables:

- Radiológicas: concretamente con el tamaño mostrado por las lesiones nodulares pulmonares.
- Anatomopatológicas: como la naturaleza, histología del NPS o el grado de diferenciación tumoral en caso de lesiones de origen maligno. Para dichos análisis únicamente se incluyeron aquellos casos que dispusieran de comprobación patológica (a través de resección quirúrgica, biopsia realizada mediante FBC o PAAF), comprobación microbiológica o bien seguimiento radiológico-evolutivo. Un pequeño número de enfermos en los que se desestimó (bien por su edad o comorbilidades concomitantes) el tratamiento específico o medidas diagnósticas adicionales, así como aquellos que fueron éxitos antes de que se pudiera llevar a cabo la caracterización definitiva de la lesión, fueron excluidos.

Para comparar las diferencias del SUV_{máx} entre los diferentes subgrupos fue preciso el empleo de la prueba de U Mann-Whitney o de Kruskal-Wallis según correspondiese, al no seguir la variable del SUV_{máx} una distribución normal. La normalidad de la distribución se verificó mediante la prueba de Kolmorov-Smirnov y el test de Shapiro-Wilk.

En los cálculos estadísticos se ha aceptado un nivel de significación de $p < 0,05$ y, cuando procediera, se calcularon los intervalos de confianza al 95% para cada uno de los parámetros. La significación de la p menor de 0,01 se ha redondeado a esta cifra, por considerar una mayor precisión irrelevante para el estudio.

- Evolutivas: Se evaluó el valor pronóstico del SUV_{máx} en relación con la supervivencia de los pacientes con NPS, en especial de aquellos con lesiones de origen maligno.

3.8.2.2. Análisis de supervivencia

Los datos de supervivencia fueron recogidos tras el seguimiento del paciente durante al menos dos años. Se consideró intervalo libre de enfermedad como el tiempo transcurrido entre el tratamiento del NPS y la detección de la recurrencia o bien la muerte del paciente, y la supervivencia global o tiempo de supervivencia como el período transcurrido entre la realización del examen PET y el día de la defunción del enfermo (independientemente de su causa) o bien el censurado ocasionado por el último contacto con éste.

Empleamos el método de Kaplan-Meier para determinar la probabilidad de supervivencia (expresada en meses). Valoramos, además, las diferencias de supervivencia entre los diferentes grupos estudiados mediante la prueba de log-rank y la de Breslow como alternativa de ésta. Se consideraron significativos valores de $p \leq 0,05$.

3.8.2.3. Análisis de la eficacia diagnóstica de la FDG-PET

Evaluamos también el rendimiento de la PET para el diagnóstico de los NPS malignos, incluyendo metástasis y tumores primarios. Para ello se determinó la sensibilidad, la especificidad, exactitud diagnóstica, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN), que fueron calculados tanto para el análisis visual como semicuantitativo de nuestra prueba utilizando para ello un umbral de SUV_{máx} $\geq 2,5$. Los resultados del estudio se clasificaron como verdadero positivo (**VP**) cuando un NPS fue definido como maligno en el análisis visual o semicuantitativo y se confirmó como maligno el estudio histológico o el seguimiento clínico-radiológico posterior, y falso positivo (**FP**) si el diagnóstico final fue benignidad. Por otro lado, el resultado de la PET fue considerado como verdadero negativo (**VN**) cuando un NPS definido como benigno en el análisis visual o semicuantitativo se confirmó que presentaba una etiología benigna, y falso negativo (**FN**) cuando finalmente se corroboró un origen tumoral.

Se calculó, además, la tasa de falsos positivos, definida como la probabilidad de obtener un falso positivo en la prueba estando sano, así como la tasa de falsos negativos, que es la probabilidad de obtener un falso negativo en la prueba estando enfermo.

Para el cálculo de dichas variables se emplearon las siguientes fórmulas:

$$\text{Sensibilidad (S)} = \text{VP} / \text{VP} + \text{FN} \times 100$$

$$\text{Especificidad (E)} = \text{VN} / \text{VN} + \text{FP} \times 100$$

$$\text{Eficiencia diagnóstica} = \text{VP} + \text{VN} / \text{VP} + \text{VN} + \text{FP} + \text{FN} \times 100$$

$$\text{Valor predictivo positivo (VPP)} = \text{VP} / \text{VP} + \text{FP} \times 100$$

$$\text{Valor predictivo negativo (VPN)} = \text{VN} / \text{VN} + \text{FN} \times 100$$

$$\text{Tasa de falsos positivos (TFP)} = 1 - \text{E}$$

$$\text{Tasa de falsos negativos (TFN)} = 1 - \text{S}$$

Los valores observados en nuestra población se compararon posteriormente con los resultados en la literatura revisada.

Se determinaron también el rendimiento diagnóstico y el mejor punto de corte del SUV_{máx} en nuestra población mediante la construcción y el análisis de una **curva ROC** con determinación del valor del área bajo la curva (AUC) con un intervalo de confianza del 95%. Se calcularon los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para dicho punto de corte.

Finalmente, realizamos una estimación de la probabilidad pretest de malignidad individual de cada paciente con NPS de acuerdo al modelo validado por la Clínica Mayo (99), en base a la siguiente ecuación:

$$\text{Probabilidad de malignidad} = 100 \times e^x / (1 + e^x)$$

$$x = (0,0391 \times \text{edad}) + (0,7917 \times \text{fumador}) + (1,3388 \times \text{cáncer}) + (0,1274 \times \text{diámetro}) + (1,0407 \times \text{espiculación}) + (0,7838 \times \text{superior}) - 6,8272$$

Donde **e** es la base del logaritmo natural y los predictores independientes de malignidad considerados para el NPS fueron: **edad**: que indica la edad en años, **fumador**: que indica la historia de hábito tabáquico del enfermo considerando que es 1 en el caso de fumador actual o antiguo (si no 0), **cáncer**: que indica la historia de malignidad de localización extratorácica al menos 5 años antes del momento de la detección del nódulo, siendo 1 en el caso de estar presente y 0 en el caso de ausencia, **diámetro**: que indica el diámetro mayor del nódulo en milímetros, **espiculación**: considerando 1 en caso de mención de espiculación nodular en alguna prueba de imagen previa y 0 en el contrario y, finalmente **superior**: que indica la localización del nódulo en el lóbulo superior. Se le asigna 1 en el caso de estar presente o 0 si la lesión se localiza en lóbulo medio o inferior.

Posteriormente, de acuerdo a las directrices publicadas para el manejo del NPS (185) se procedió a clasificar los NPS de acuerdo a su probabilidad pretest de malignidad en tres grupos: muy baja probabilidad (<5%), baja-moderada (5-60%) y alta (>60%), y a evaluar el valor adicional del estudio PET en el protocolo diagnóstico de estas lesiones.





4. RESULTADOS

4.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

La cohorte de 628 pacientes estudiados se seleccionó a través de la base de datos específica para registro de peticiones de PET solicitadas en el curso de la valoración de un NPS, implementada a tal efecto en nuestro Servicio.

Revisamos, inicialmente, las historias de dichos enfermos. De entre éstos, 191 fueron descartados por no cumplir con la definición de NPS referida en la Introducción. En 49 casos la lesión nodular se acompañaba en el estudio TC previo de afectación hilio-mediastínica (n=41) o patología pleuropulmonar asociada (n=8), otros 81 enfermos presentaban más de un nódulo pulmonar en los estudios de imagen previos, y en otros 61 la lesión mostraba más de 3 cm de diámetro máximo, tratándose, por tanto, de masas pulmonares. Otros 23 pacientes se excluyeron por existir una patología pulmonar maligna conocida, por lo que la intención del estudio PET era llevar a cabo la estadificación del tumor. Otros 13 casos no presentaron lesiones nodulares pulmonares tratándose, en realidad, de otras patologías torácicas. En 41 enfermos no fue posible recuperar en su totalidad los datos de la historia clínica o bien los resultados de los estudios complementarios realizados (n=35) y otros carecían de diagnóstico histológico final o seguimiento (n=6). Finalmente, 26 casos fueron descartados por otros motivos (realización de la prueba en otro equipo tomográfico diferente, falta de finalización del estudio por claustrofobia, duplicación en la solicitud de petición del estudio, etc...). Las causas de exclusión presentadas por estos 294 pacientes se resumen en la Tabla 9.

CAUSAS DE EXCLUSIÓN	n
Masa pulmonar	61
Patología pleuro-pulmonar o afectación hilio-mediastínica concomitante	49
Nódulos pulmonares múltiples	81
Otras patologías torácicas	13
Imposibilidad de recuperar historia clínica y/o pruebas complementarias	35
Falta de diagnóstico histológico o seguimiento	6
NPS de naturaleza maligna conocida	23
Otros motivos	26

Tabla 9: Causas de exclusión del estudio.

Posteriormente, se llevó a cabo un análisis secuencial únicamente de la muestra de aquéllos 334 enfermos de la población de estudio que cumplieron los criterios de selección.

Las principales características de la población a estudio (ver Tabla 10), se resumen en:

- Hubo un claro predominio del sexo masculino (64,7% varones vs 35,3% mujeres).
- La edad media fue $64,4 \pm 12,4$ años, siendo similar en ambos sexos $64,9 \pm 13,5$ en mujeres vs $64,1 \pm 11,8$ en varones.
- El antecedente de tabaquismo estuvo presente en el 63,9% de los enfermos (28,6% fumadores activos con una media de 24,52 cigarrillos/día y 35,3% ex-fumadores).
- El 41,3% tuvieron antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), siendo grave en el 29,1% de los casos.
- Existió antecedente de neoplasia previa en el 26,95% de los pacientes, en un 10% de origen pulmonar, habiendo transcurrido una media de $4,17 \pm 4,13$ años desde el diagnóstico.
- El 79,15% de los NPS fueron un hallazgo radiológico casual.
- Su diámetro medio fue de $17,6 \pm 6,6$ mm (26:4-30), con una mediana de 17 mm, siendo la localización más frecuente el lóbulo superior derecho.
- Un 63,5% de los estudios FDG-PET realizados mostraron captación patológica en el análisis visual (con predominio de captación intensa). Sólo el 56% de los estudios fueron considerados positivos tras el análisis semicuantitativo. La mediana de SUV_{máx} en las lesiones estudiadas fue 6,9.

NPS de origen indeterminado n=334	
Sexo	118 (35,3%) ♀ vs 216 (64,7%) ♂
Edad	64,4 ± 12,4 (58; 27-85) 64,9 ± 13,5 ♀ (58; 27-85) vs 64,1 ± 11,8 ♂ (50; 33-83)
ANTECEDENTE DE TABAQUISMO	
Antec. Tabaquismo Activo	212 (63,9%) si vs 120 (36,1%) no 95 (28,6%) activo vs 117 (35,3%) exfumadores
Tabaquismo importante	149 (87,6%) si vs 21 (12,4%) no
PATOLOGÍA PULMONAR BENIGNA	
Pt. pulmonar previa EPOC	138 (41,3%) si vs 196 (58,7%) no 103 (30,8%) si vs 231 (69,2%) no
Severidad EPOC	73 (70,9%) leve-moderado vs 30 (29,1%) grave
ANTECEDENTE DE NEOPLASIA	
Antec. Neoplasia	90 (26,95%) si vs 244 (73,05%) no
Neoplasia pulmonar	9 (10%) si vs 81 (90%) no
Número de neoplasias previas	75 (83,3%) única vs 15 (16,7%) múltiple
Tiempo desde el diagnóstico (años)	63 (70%) < 5 años vs 27 (30%) > 5 años
DM	41 (12,3%) si vs 293 (87,7%) no
SÍNTOMAS	64 (20,85%) si vs 243 (79,15%) no
CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS	
Tamaño en TC (mm)	17,6 ± 6,6 (26; 4-30)
<1 vs ≥1 cm	33 (9,9%) < 1cm vs 301 (90,1%) ≥ 1 cm
Localización	184 (55,1%) pulmón dcho vs 150 (44,9%) izqdo
Márgenes	101 (71,6%) espiculados; 24 (17%) lobulados; 8 (5,7%) lisos y 8 (5,7%) lobulados + espiculados 57 (76%) bien definido vs 18 (24%) mal definidos
PET	
Dosis (MBq)	377 [32; 362 a 394]
Análisis visual	212 (63,5%) positivos vs 122 (36,5%) negativos 143 (42,8%) intensa, 35 (10,5%) moderada vs 34 (10,2%) ligera y 122 ausente (36,5%)
Análisis cuantitativo	6,9 [7,9; 3,5 a 11,4] 147 (44%) SUVmáx <2,5 vs 187 (56%) SUVmáx ≥ 2,5

Tabla 10: Características clínicas, radiológicas y metabólicas de la población a estudio con NPS indeterminado.

4.2. ESTUDIO ANALÍTICO

4.2.1. Comparación de los subgrupos de estudio

Se procedió a dividir la población de estudio según la naturaleza del nódulo, estableciendo dos subgrupos: benigno y maligno, que incluyó las metástasis y tumores primarios subdivididos, a su vez, en función de su tipo histológico (ver Tabla 11). A continuación, analizamos estos subgrupos en función de diferentes parámetros clínicos y analíticos.

NPS Benignos n=178/334 (53,3%)	NPS Malignos n=156/334 (46,7%)	
	Adenocarcinoma (n=51)	Primarios (n=120)
	Bronquioloalveolar (n=17)	
	Epidermoide (n=25)	
		Metastásicos (n=22)

Tabla 11: Resumen de los diferentes subgrupos de estudio.

4.2.1.1. Análisis comparativo del grupo de NPS benignos vs malignos

Tal como se expone en la Tabla 12, en relación a las **características clínicas** presentadas por los NPS según su naturaleza, podemos destacar los siguientes resultados:

- En relación al sexo, observamos un predominio de los pacientes varones, tanto en el grupo de NPS benignos como en los malignos, sin constatare diferencias significativas entre ambos subgrupos.
- La edad media fue mayor significativamente en el grupo de enfermos con lesiones malignas $67,2 \pm 11$ vs $61,9 \pm 13,1$ ($p < 0,01$).
- El hábito tabáquico fue un factor predominante, que se relacionó más frecuentemente con la presencia de lesiones nodulares de etiología maligna (94,4 vs 80%), $p < 0,01$.
- Los enfermos con NPS malignos presentaron más frecuentemente historia neoplásica previa que los enfermos con nódulos benignos (36,5% vs al 18,5%), con significación estadística ($p < 0,01$).
- No se constataron diferencias significativas entre el grupo de NPS malignos y benignos en relación a la existencia de antecedentes de enfermedades pulmonares u otras patologías como la diabetes mellitus, así como tampoco en cuanto a las manifestaciones clínicas con las que debutaron.

	BENIGNOS n=178	MALIGNOS n=156	P
Sexo	66 (37,1%) ♀ vs 112 (62,9%) ♂	52 (33,3%) ♀ vs 104 (66,7%) ♂	0,475
Edad	61,9 ± 13,1 (58; 27-85)	67,2 ± 11 (52; 33-85)	<0,01
ANTECEDENTE DE TABAQUISMO			
Antec. Tabaquismo	107 (60,8%) si vs 69 (39,2%) no	105 (67,3%) si vs 51 (32,7%) no	0,217
Tabaquismo importante	64 (80%) si vs 16 (20%) no	85 (94,4%) si vs 5 (5,6%) no	<0,01
PATOLOGÍA PULMONAR BENIGNA			
Pt. pulmonar previa	73 (41%) si vs 105 (59%) no	65 (41,7%) si vs 91 (58,3%) no	0,903
EPOC	49 (27,5%) si vs 129 (72,5%) no	54 (34,6%) si vs 102 (65,4%) no	0,161
Severidad EPOC	33 (67,35%) leve-moderado vs 16 (32,65%) grave	40 (74,1%) leve -moderado vs 14 (25,9%) grave	0,453
ANTECEDENTE DE NEOPLASIA			
Antec. Neoplasia	33 (18,5%) si vs 145 (81,5%) no	57 (36,5%) si vs 99 (63,5%) no	<0,01
Neoplasia pulmonar	1 (3%) si vs 32 (97%) otra neoplasia	8 (14%) si vs 49 (86%) otra neoplasia	0,093
Número de neoplasias previas	30 (90,9%) única vs 3 (9,1%) múltiple	45 (78,95%) única vs 12 (21,05%) múltiple	0,142
Tiempo desde el diagnóstico (años)	23 (69,7%) < 5 años vs 10 (30,3%) > 5 años	40 (70,2%) < 5 años vs 17 (29,8%) > 5 años	0,961
DM	21 (11,8%) si vs 157 (88,2%) no	20 (12,8%) si vs 136 (87,2%) no	0,776
SÍNTOMAS	28 (17,5%) si vs 150 (82,5%) no	36 (24,5%) si vs 120 (75,5%) no	0,132

Tabla 12: Características clínicas presentadas por los NPS en la población global y según su naturaleza.

En relación a las **características radiológicas**, tal como se expone en la Tabla 13, merece destacarse lo siguiente:

- En los NPS malignos el diámetro lesional fue estadísticamente mayor que en los pacientes con lesiones benignas (20,1±6,2 vs 15,4±6,2), p<0,01.

Grupos según tamaño (estratificado)	Tamaño medio mm±DE	Malignos n (%)	Benignos n (%)	Total
<1 cm	7,8±1,4	2 (6,1%)	31 (93,9%)	33 (9,9%)
1-2 cm	15,3±3,5	92 (43,8%)	118 (56,2%)	210 (62,9%)
>2-3cm	26,4±3,1	62 (68,1%)	29 (31,9%)	91 (27,2%)

Tabla 14: Distribución de los NPS benignos y malignos en función de su tamaño (estratificado).

Cuando agrupamos la variable tamaño en estratos (<1 cm; 1-2 cm; >2-3cm), seleccionando dichos puntos de corte de acuerdo con la probabilidad de malignidad descritos en la literatura consultada, la distribución observada en función de la naturaleza de las lesiones se muestra en la Tabla 14, constatándose una relación directa entre tamaño y probabilidad de malignidad (< 1 cm=6,1%, 1-2 cm=43,8% y >2-3 cm=68,1%).

- Las lesiones subcentimétricas predominaron claramente en el grupo de NPS benignos ($p<0,01$).
- La localización mayoritaria de los nódulos de origen benigno fue el campo pulmonar derecho, con una proporción discretamente mayor de las lesiones que asientan en los lóbulos superiores, mientras que los malignos asentaron, predominando muy ligeramente, en el parénquima pulmonar contralateral ($p=0,048$).
- En los casos en los que constaba en el informe radiológico información relativa a las características de los márgenes nodulares ($n=141$; 81 malignos y 60 benignos), la presencia de márgenes espiculados se asoció, sobre todo y estadísticamente, a lesiones malignas (80,3% frente al 60% en benignas), $p<0,01$.

	BENIGNOS n=178	MALIGNOS n=156	p
CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS			
Tamaño en TC (mm)	15,4 ±6,2 (25,06; 4,94-30)	20,1 ±6,2 (26; 4-30)	<0,01
<1 vs ≥1 cm	31 (17,4%) < 1 cm vs 147 (82,6%) ≥ 1 cm	2 (1,3%) < 1 cm vs 154 (98,7%) ≥ 1 cm	< 0,01
Localización	107 (60,1%) dcho vs 71 (39,9%) izqdo	77 (49,4%) dcho vs 79 (50,6%) izqdo	0,048
Márgenes	36 (60%) espiculados; 16 (26,7%) lobulados; 7 (11,7%) lisos y (1,6%) lobulados + espiculados	65 (80,3%) espiculados; 8 (9,9%) lobulados; 1 (1,2%) lisos; 7 (8,6%) espiculados + lobulados	<0,01
	38 (80,85%) bien definidos vs 9 (19,15%) mal definidos	49 (67,95%) bien definidos vs 9 (32,15%) mal definidos	0,202

Tabla 13: Características radiológicas de los NPS según su naturaleza.

Al valorar las **características metabólicas en el PET**, y tal como se expone en la Tabla 15, se objetivó:

- En el análisis visual la mayoría de los NPS benignos no mostraron captación de FDG (65,2%) y, en el caso de positividad, el grado de captación fue usualmente ligero (14,6%) o moderado (11,8%). Por otro lado, los enfermos con NPS malignos presentaron una mayor proporción de estudios positivos, mostrándose como hipermetabólicos en la PET en el 96,15% de los casos ($p<0,01$) y, en su mayoría, exhibiendo una elevada intensidad de captación (82,05%).

- En el análisis semicuantitativo del SUVmáx de las lesiones pulmonares diagnosticadas como malignas la mediana fue 9,2, significativamente mayor que la presentada por los nódulos benignos 3,2, $p < 0,01$.

	BENIGNOS n=178	MALIGNOS n=156	p
PET			
Dosis (MBq)	375 [30; 360 a 390]	381,5 [381,5; 368 a 395]	0,06
Análisis visual	62 (34,8%) positivos vs 116 (65,2%) negativos	150 (96,15%) positivos vs 6 (3,85%) negativos	<0,01
	15 (8,4%) intensa, 21 (11,8%) moderada vs 26 (14,6%) ligera y 116 ausente (65,2%)	128 (82,05%) intensa, 14 (9%) moderada vs 8 (5,1%) ligera y 6 ausente (3,85%)	<0,01
Análisis cuantitativo	3,2 [2,5; 2,1 a 4,6]	9,2 [7,9; 5,7 a 13,6]	<0,01
	133 (74,7%) SUVmáx <2,5 vs 45 (25,3%) SUVmáx ≥ 2,5	14 (9%) SUVmáx <2,5 vs 142 (91%) SUVmáx ≥ 2,5	<0,01

Tabla 15: Características metabólicas presentadas por los NPS según su naturaleza.

4.2.1.2. Características de los NPS malignos según fueran primitivos o metastásicos

Una vez establecida la clasificación de los NPS según su naturaleza en benignos (n=178) y malignos (n=156), dividimos estos últimos según su origen en tumores primarios pulmonares (n=120) o metastásicos (n=22). Se estudiaron 133 casos con confirmación anátomo-patológica (118 tumores primarios pulmonares y 15 metástasis) y otros 9 con seguimiento clínico-radiológico. En 14 enfermos el diagnóstico de la probable malignidad de la lesión se estableció en base a las características mostradas por ésta en las pruebas de imagen realizadas (TC y PET), ya que no fueron subsidiarios de realización de procedimientos diagnósticos o terapéuticos adicionales dada su edad, por contraindicaciones debidas a la presencia de comorbilidades asociadas, o por la negativa del paciente a la realización de las mismas. A pesar de que todos ellos fueron éxitos durante el seguimiento, se decidió que no fueran tenidos en cuenta en estos siguientes análisis.

El subgrupo debido a neoplasia pulmonar primaria se dividió a su vez de acuerdo a los resultados histológicos, seleccionándose dos grupos que correspondieron a los tipos tumorales más prevalentes en nuestra población (ver Tabla 16), que incluyeron por orden de frecuencia: el adenocarcinoma (estableciéndose como grupo aparte los carcinomas bronquioloalveolares para evaluar selectivamente su posible diferente comportamiento metabólico en nuestra prueba) y el carcinoma epidermoide.

TIPO TUMORAL	Frecuencia (n)	Proporción (%)
PULMONAR PRIMARIO	120	84,5%
Adenocarcinoma (no bronquioloalveolar)	51	42,5%
Carcinoma Bronquioloalveolar (CBA)	17	14,2%
Carcinoma Epidermoide	25	20,8%
Carcinoma de Células grandes y variantes	10	8,3%
Carcinoma Adenoescamoso	6	5%
Carcinoide	6	5%
Carcinoma Microcítico	2	1,7%
Carcinoma Sarcomatoide	1	0,8%
Carcinomas no microcíticos (sin subtipo histológico)	2	1,7%
METÁSTASIS	22	15,5%

Tabla 16: Distribución de los NPS malignos (metástasis y tumores pulmonares primarios según su histología).

A continuación procedimos a examinar de forma individualizada las características de cada uno de los subgrupos tumorales seleccionados con respecto al grupo de lesiones nodulares benignas, y entre sí. Los resultados de dichos análisis los resumimos en las Tablas 17 a 21.

4.2.1.2.1. Análisis comparativo del grupo de NPS benignos vs NPS por adenocarcinoma

Tal como se expone en la Tabla 17 los principales hallazgos fueron los siguientes:

- Los NPS debidos a adenocarcinoma cursaron con mayor tamaño que los de etiología benigna ($p<0,01$), predominando las lesiones superiores a un centímetro (98%).
- El estudio radiológico reveló márgenes lesionales espiculados en más de un 90% de los casos frente al 60% de las lesiones de origen benigno ($p=0,010$).
- En la evaluación subjetiva del PET, el 94,1% de los nódulos debidos a adenocarcinoma fueron positivos frente a tan sólo un 34,8% de los nódulos benignos ($p<0,01$), mostrando un metabolismo intensamente incrementado en el 80,4% frente al 8,4% de las lesiones benignas ($p<0,01$), en las cuales la captación fue mayoritariamente ausente (65,2%). **Merece destacarse que tres enfermos con NPS malignos mostraron un estudio FDG-PET negativo (5,9%).**
- Los valores de SUV_{máx} fueron significativamente mayores en los NPS de dicho subtipo tumoral con respecto a los benignos ($p<0,01$), presentando la mayoría de las lesiones por adenocarcinoma un SUV_{máx} $\geq 2,5$ (86,3%) frente al 25,3% de las benignas.

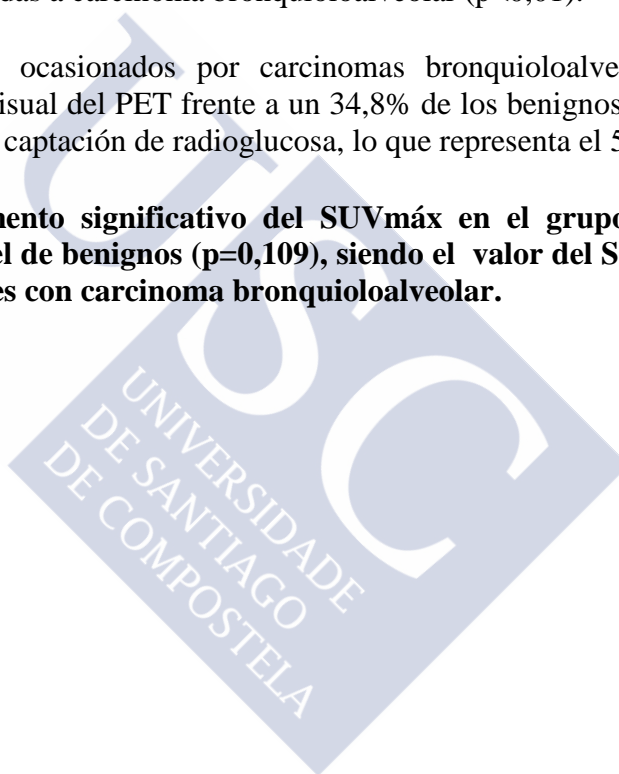
	BENIGNOS n=178	ADENOCARCINOMA n=51	P
Sexo	66 (37,1%) ♀ vs 112 (62,9%) ♂	17 (33,3%) ♀ vs 34 (66,7%) ♂	0,623
Edad	61,9± 13,1 (58; 27-85)	64 ± 12,3 (49;33-82)	0,313
ANTECEDENTE DE TABAQUISMO			
Antec. tabaquismo	107 (60,8%) si vs 69 (39,2%) no	35 (68,6%) si vs 16 (31,4%) no	0,308
Activo	49 (45,8%) activos vs 58 (54,2%) ex fumadores	20 (57,1%) activos vs 15 (42,9%) ex fumadores	0,243
Tabaquismo importante	64 (80%) si vs 16 (20%) no	26 (89,7%) si vs 3 (10,3%) no	0,240
Exposición CARCINÓGENOS	16 (9%) si vs 162 (91%) no	4 (7,8%) si vs 47 (92,2%) no	0,798
PATOLOGÍA PULMONAR BENIGNA			
Pt. pulmonar benigna	73 (41%) si vs 105 (59%) no	22 (43,1%) si vs 29 (56,9%) no	0,785
EPOC	49 (27,5%) si vs 129 (72,5%) no	14 (27,45%) si vs 37 (72,55%) no	0,991
Severidad EPOC	33 (67,35%) leve-moderado vs 16 (32,65%) grave	13 (92,9%) leve-moderado vs 1 (7,1%) grave	0,057
TBC	14 (7,9%) si vs 164 (92,1%) no	8 (15,7%) si vs 43 (84,3%) no	0,094
ANTECEDENTE DE NEOPLASIA			
Antec. Neoplasia	33 (18,5%) si vs 145 (81,5%) no	9 (17,65%) si vs 42 (82,35%) no	0,884
Neoplasia pulmonar	1 (3%) si vs 32 (97%) otra neoplasia	1 (11,1%) si vs 8 (88,9%) otra neoplasia	0,313
Número de neoplasias previas	30 (90,9%) única vs 3 (9,1%) múltiple	7 (77,8%) única vs 2 (22,2%) múltiple	0,280
Tiempo desde el diagnóstico (años)	23 (69,7%) < 5 años vs 10 (30,3%) > 5 años	8 (88,9%) < 5 años vs 1 (11,1%) > 5 años	0,245
DM	21 (11,8%) si vs 157 (88,2%) no	8 (15,7%) si vs 43 (84,3%) no	0,461
SÍNTOMAS	28 (17,5%) si vs 132 (82,5%) no	14 (28,6%) si vs 35 (71,4%) no	0,090
CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS			
Tamaño en TC (mm)	15,4±6,2 (25,06; 4,94-30)	20,9± 6,1 (22,0; 8-30)	<0,01
<1 vs ≥1 cm	31 (17,4%) < 1 cm vs 147 (82,6%) ≥ 1 cm	1 (2%) < 1 cm vs 50 (98%) ≥ 1 cm	<0,01
Localización	107 (60,1%) dcho vs 71 (39,9%) izqdo	28 (54,9%) dcho vs 23 (45,1%) izqdo	0,504
Márgenes	36 (60%) espiculados; 16 (26,7%) lobulados; 7 (11,7%) lisos y 1 (1,6%) lobulados + espiculados	29 (90,7%) espiculados; 2 (6,2%) lobulados; 1 (3,1%) espiculados + lobulados	0,010
	38 (80,85%) bien definidos vs 9 (19,15%) mal definidos	2 (40%) bien definidos vs 3 (60%) mal definidos	0,039
PET			
Dosis (MBq)	375 [30; 360 a 390]	380 [26; 370 a 396]	0,059
Análisis visual	62 (34,8%) positivos vs 116 (65,2%) negativos	48 (94,1%) positivos vs 3 (5,9%) negativos	<0,01
Grado de captación	116 (65,2%) ausente, 26 (14,6%) ligera, 21 (11,8%) moderada y 15 (8,4%) intensa	3 (5,9%) ausente, 4 (7,8%) ligera, 3 (5,9%) moderada y 41 (80,4%) intensa	<0,01
Análisis cuantitativo	3,2 [2,5; 2,1 a 4,6]	8,55 [6,55; 5,75 a 12,3]	<0,01
	133 (74,7%) SUVmáx<2,5 vs 45 (25,3%) SUVmáx≥2,5	7 (13,7%) SUVmáx<2,5 vs 44 (86,3%) SUVmáx≥2,5	<0,01

Tabla 17: Características clínicas, radiológicas y metabólicas presentadas por los NPS benignos vs NPS por adenocarcinoma.

4.2.1.2.2. Análisis comparativo del grupo de NPS benignos vs NPS por carcinoma bronquioloalveolar

Tal como se expresa en la Tabla 18 pudimos constatar lo siguiente:

- Los enfermos con NPS por carcinoma bronquioloalveolar presentaron edades más avanzadas ($p=0,012$) con respecto a aquellos con NPS benignos.
- La sintomatología clínica fue más frecuente en los pacientes con cáncer bronquioloalveolar que en los que presentaban lesiones benignas ($p=0,012$), caracterizándose por síntomas locales, sobre todo tos (50%).
- También hubo diferencias entre las dimensiones de las lesiones nodulares. El tamaño fue superior en las lesiones debidas a carcinoma bronquioloalveolar ($p<0,01$).
- El 94,1% de los nódulos ocasionados por carcinomas bronquioloalveolares fueron positivos en la evaluación visual del PET frente a un 34,8% de los benignos ($p<0,01$). Un caso neoplásico no presentó captación de radioglucosa, lo que representa el 5,9%.
- **No se observó un incremento significativo del SUV_{máx} en el grupo de nódulos malignos comparado con el de benignos ($p=0,109$), siendo el valor del SUV_{máx} $< 2,5$ en el 23,5% de los pacientes con carcinoma bronquioloalveolar.**



	BENIGNOS n=178	CARCINOMA BRONQUIOLOALVEOLAR n=17	P
SEXO	66 (37,1%) ♀ vs 112 (62,9%) ♂	8 (47,1%) ♀ vs 9 (52,9%) ♂	0,417
EDAD	61,9 ± 13,1 (58; 27-85)	70±6,7(26; 53-79)	0,012
ANTECEDENTE DE TABAQUISMO			
Antec. Tabaquismo	107 (60,8%) si vs 69 (39,2%) no	7 (41,2%) si vs 10 (58,8%) no	0,116
Activo	49 (45,8%) activos vs 58 (54,2%) ex fumadores	1 (14,3%) activos vs 6 (85,7%) ex fumadores	0,103
Tabaquismo importante	64 (80%) si vs 16 (20%) no	6 (85,7%) si vs 1 (14,3%) no	0,725
Exposición CARCINOGENOS	16 (9%) si vs 162 (91%) no	2 (11,8%) si vs 15 (88,2%) no	0,70
PATOLOGÍA PULMONAR BENIGNA			
Antec. patología pulmonar	73 (41%) si vs 105 (59%) no	4 (23,5%) si vs 13 (76,5%) no	0,158
EPOC	49 (27,5%) si vs 129 (72,5%) no	4 (23,5%) si vs 13 (76,5%) no	0,723
Severidad EPOC	33 (67,35%) leve-moderado vs 16 (32,65%) grave	3 (75%) leve-moderado vs 1 (25%) grave	0,752
TBC	14 (7,9%) si vs 164 (92,1%) no	17 (100%) no	0,230
ANTECEDENTE DE NEOPLASIA			
Antec. Neoplasia	33 (18,5%) si vs 145 (81,5%) no	6 (35,3%) si vs 11 (64,7%) no	0,098
Neoplasia pulmonar	1 (3%) si vs 32 (97%) otra neoplasia	1 (16,7%) si vs 5 (83,3%) otra neoplasia	0,163
Número de neoplasias previas	30 (90,9%) única vs 3 (9,1%) múltiple	6 (100%) única	0,442
Tiempo desde el diagnóstico (años)	23 (69,7%) < 5 años vs 10 (30,3%) > 5 años	3 (50%) < 5 años vs 3 (50%) > 5 años	0,346
DM	21 (11,8%) si vs 157 (88,2%) no	1 (5,9%) si vs 16 (94,1%) no	0,461
SÍNTOMAS	28 (17,5%) si vs 132 (82,5%) no	7 (43,75%) si vs 9 (56,25%) no Tos (50%)	0,012
CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS			
Tamaño en TC (mm)	15,4±6,2 (25,06; 4,94-30)	20,2± 6,9 (19; 11-30)	<0,01
<1 vs ≥1 cm	31 (17,4%) < 1 cm vs 147 (82,6%) ≥ 1 cm	17 (100%) ≥ 1 cm	0,060
Localización	107 (60,1%) dcho vs 71 (39,9%) izqdo	8 (47,1%) dcho vs 9 (52,9%) izqdo	0,295
Márgenes	36 (60%) espiculados; 16 (26,7%) lobulados; 7 (11,7%) lisos y 1 (1,6%) lobulados + espiculados	11 (91,7%) espiculados; 1 (8,3%) espiculados + lobulados	0,051
	38 (80,85%) bien definidos vs 9 (19,15%) mal definidos	1 (100%) mal definidos	0,048
PET			
Dosis (MBq)	375 [30; 360 a 390]	376 [54; 340 a 394]	0,837
Análisis visual	62 (34,8%) positivos vs 116 (65,2%) negativos	16 (94,1%) positivos vs 1 (5,9%) negativos	<0,01
Grado de captación	116 (65,1%) ausente, 26 (14,6%) ligera, 21 (11,8%) moderada y 15 (8,4%) intensa	1 (5,9%) ausente, 3 (17,65%) ligera, 4 (23,5%) moderada y 9 (52,95%) intensa	<0,01
Análisis cuantitativo	3,2 [2,5; 2,1 a 4,6]	3,9 [5,25; 2,9 a 8,15]	0,109
	133 (74,7%) SUVmáx<2,5 vs 45 (25,3%) SUVmáx≥2,5	4 (23,5%) SUVmáx<2,5 vs 13 (76,5%) SUVmáx≥2,5	<0,01

Tabla 18: Características clínicas, radiológicas y metabólicas presentadas por los NPS benignos vs NPS por carcinoma bronquioloalveolar

4.2.1.2.3. Análisis comparativo del grupo de NPS benignos vs NPS por carcinoma epidermoide

Tal como se expone en la Tabla 19 entre los resultados encontrados cabe destacar:

- Las lesiones neoplásicas por carcinoma epidermoide fueron mucho más frecuentes en los varones ($p=0,013$).
- La edad media de los pacientes con NPS por carcinoma epidermoide fue significativamente mayor que en aquellos con lesiones nodulares benignas ($p<0,01$).
- Los NPS malignos por carcinoma epidermoide se asociaron mayoritariamente con el hábito tabáquico importante ($p<0,01$).
- Un 60% de los enfermos con lesiones nodulares debidas a carcinoma epidermoide presentaron antecedentes de patología pulmonar previa, fundamentalmente EPOC ($p<0,01$) y, casi el doble, antecedente de neoplasia, $p=0,043$.
- Las dimensiones radiográficas fueron mayores en el grupo maligno ($p<0,01$), superando siempre el centímetro.
- Todos pacientes con lesiones nodulares por carcinoma epidermoide (100%) mostraron un estudio positivo en la evaluación visual del PET ($p<0,01$) siendo, además, caracterizada como intensa.
- El SUV_{máx} del grupo de NPS por carcinoma epidermoide fue muy superior al mostrado por las lesiones benignas (13,6 [9,0; 10 a 19] vs 3,2 [2,5; 2,1 a 4,6]), evidenciándose en el 100% de esos casos una captación de FDG $\geq 2,5$ en la lesión, ($p<0,01$).

	BENIGNOS n=178	CARCINOMA EPIDERMÓIDE n=25	p
Sexo	66 (37,1%) ♀ vs 112 (62,9%) ♂	3 (12%) ♀ vs 22 (88%) ♂	0,013
Edad	61,9± 13,1 (58; 27-85)	70,1± 7,9 (30;52-82)	<0,01
TABAQUISMO			
Antec. Tabaquismo	107 (60,8%) si vs 69 (39,2%) no	23 (92%) si vs 2 (8%) no	<0,01
Activo	49 (45,8%) activos vs 58 (54,2%) ex fumadores	9 (39,1%) activos vs 14 (60,9%) ex fumadores	0,559
Tabaquismo importante	64 (80%) si vs 16 (20%) no	19 (100%) si	0,033
Exposición CARCINOGENOS	16 (9%) si vs 162 (91%) no	1 (4%) si vs 24 (96%) no	0,399
PATOLOGÍA PULMONAR BENIGNA			
Pat. pulmonar previa	73 (41%) si vs 105 (59%) no	15 (60%) si vs 10 (40%) no	0,072
EPOC	49 (27,5%) si vs 129 (72,5%) no	15 (60%) si vs 10 (40%) no	<0,01
Severidad EPOC	33 (67,35%) leve-moderado vs 16 (32,65%) grave	11 (73,3%) leve-moderado vs 4 (26,7%) grave	0,661
TBC	14 (7,9%) si vs 164 (92,1%) no	25 (100%) no	0,146
ANTECEDENTE DE NEOPLASIA			
Antec. de neoplasia	33 (18,5%) si vs 145 (81,5%) no	9 (36%) si vs 16 (64%) no	0,043
Neoplasia pulmonar	1 (3%) si vs 32 (97%) otra neoplasia	1 (11,1%) si vs 8 (88,9%) otra neoplasia	0,313
Número de neoplasias previas	30 (90,9%) única vs 3 (9,1%) múltiple	7 (77,8%) única vs 2 (22,2%) múltiple	0,280
Tiempo desde el diagnóstico (años)	23 (69,7%) < 5 años vs 10 (30,3%) > 5 años	5 (55,6%) < 5 años vs 4 (44,4%) > 5 años	0,425
DM	21 (11,8%) si vs 157 (88,2%) no	2 (8%) si vs 23 (92%) no	0,574
SÍNTOMAS	28 (17,5%) si vs 132 (82,5%) no	4 (17,4%) si vs 19 (82,6%) no	0,989
CARACTERÍSTICAS RADIOLOGICAS			
Tamaño en TC(mm)	15,4 ±6,2 (25,06; 4,94-30)	21±5,8 (19;11-30)	<0,01
<1 vs ≥1 cm	31 (17,4%) < 1 cm vs 147 (82,6%) ≥ 1 cm	25 (100%) ≥ 1 cm	0,023
Localización	107 (60,1%) dcho vs 71 (39,9%) izqdo	14 (56%) dcho vs 11 (44%) izqdo	0,694
Márgenes	36 (60%) espiculados; 16 (26,7%) lobulados; 7 (11,7%) lisos y 1 (1,6%) lobulados + espiculados	9 (60%) espiculados; 3 (20%) lobulados; 1 (6,7%) lisos; 2 (13,3%) espiculados + lobulados	0,205
	38 (80,85%) bien definidos vs 9 (19,15%) mal definidos	1 (25%) bien definidos vs 3 (75%) mal definidos	0,011
PET			
Dosis (MBq)	375 [30; 360 a 390]	388 [27; 367 a 394]	0,202
Análisis visual	62 (34,8%) positivos vs 116 (65,2%) negativos	25 (100%) positivos	<0,01
Grado de captación	116 (65,2%) ausente, 26 (14,6%) ligera, 21 (11,8%) moderada y 15 (8,4%) intensa	25 (100%) intensa	<0,01
Análisis cuantitativo	3,2 [2,5; 2,1 a 4,6]	13,6 [9; 10 a 19]	<0,01
	133 (74,7%) SUVmáx<2,5 vs 45 (25,3%) SUVmáx≥2,5	25 (100%) SUVmáx≥2,5	<0,01

Tabla 19: Características clínicas, radiológicas y metabólicas presentadas por los NPS benignos vs NPS por carcinoma epidermoide.

4.2.1.2.4. Análisis comparativo del grupo de NPS por carcinoma epidermoide vs NPS por adenocarcinoma

Al comparar el subgrupo de nódulos debidos a neoplasias pulmonares primarias por carcinoma epidermoide y adenocarcinoma pulmonar observamos lo siguiente (ver Tabla 20):

- Los pacientes con NPS secundarios a carcinoma epidermoide fueron más frecuentemente varones ($p=0,047$).
- La edad promedio también fue superior en el grupo de pacientes con carcinoma epidermoide respecto al grupo con adenocarcinoma pulmonar ($70,1\pm 7,9$ frente a $64\pm 12,3$ años; $p=0,025$).
- El antecedente de tabaquismo fue un hecho mayoritario en el grupo de pacientes con NPS por carcinoma epidermoide, constatándose en 92% de los casos ($p=0,024$).
- El 60% de los pacientes con NPS por carcinoma escamoso tuvieron criterios de enfermedad pulmonar obstructiva crónica ($p<0,01$), grave en un 26,7% de los casos, siendo dicho porcentaje claramente superior al mostrado por los enfermos con NPS secundario a adenocarcinoma.
- Los diámetros máximos en el estudio tomográfico no difieren significativamente entre ambos subtipos tumorales, así como tampoco la prevalencia de lesiones subcentimétricas.
- No se observaron diferencias de significación estadística en la evaluación visual del estudio metabólico PET entre ambos grupos ($p=0,216$), aunque en el estudio semicuantitativo **los NPS por carcinoma epidermoide mostraron una captación significativamente más elevada que los adenocarcinomas 13,6 vs 8,55 ($p<0,01$)**.

	CARCINOMA EPIDERMOIDE n=25	ADENOCARCINOMA n=51	P
Sexo	3 (12%) ♀ vs 22 (88%) ♂	17 (33,3%) ♀ vs 34 (66,7%) ♂	0,047
Edad	70,1 ± 7,9 (30;52-82)	64 ± 12,3 (49;33-82)	0,025
ANTECEDENTE DE TABAQUISMO			
Antec. tabaquismo	23 (92%) si vs 2 (8%) no	35 (68,6%) si vs 16 (31,4%) no	0,024
Activo	9 (39,1%) activos vs 14 (60,9%) ex fumadores	20 (57,1%) activos vs 15 (42,9%) ex fumadores	0,179
Tabaquismo importante	19 (100%) si	26 (89,7%) si vs 3 (10,3%) no	0,147
Exposición CARCINÓGENOS	1 (4%) si vs 24 (96%) no	4 (7,8%) si vs 47 (92,2%) no	0,525
PATOLOGÍA PULMONAR BENIGNA			
Pt. Pulmonar benigna	15 (60%) si vs 10 (40%) no	22 (43,1%) si vs 29 (56,9%) no	0,167
EPOC	15 (60%) si vs 10 (40%) no	14 (27,45%) si vs 37 (72,55%) no	<0,01
Severidad EPOC	11 (73,3%) leve-moderado vs 4 (26,7%) grave	13 (92,9%) leve-moderado vs 1 (7,1%) grave	0,164
TBC	25 (100%) no	8 (15,7%) si vs 43 (84,3%) no	0,036
ANTECEDENTE DE NEOPLASIA			
Antec. Neoplasia	9 (36%) si vs 16 (64%) no	9 (17,65%) si vs 42 (82,35%) no	0,077
Neoplasia pulmonar	1 (11,1%) si vs 8 (88,9%) otra neoplasia	1 (11,1%) si vs 8 (88,9%) otra neoplasia	1,00
Número de neoplasias previas	7 (77,8%) única vs 2 (22,2%) múltiple	7 (77,8%) única vs 2 (22,2%) múltiple	1,00
Tiempo desde el diagnóstico (años)	5 (55,6%) < 5 años vs 4 (44,4%) > 5 años	8 (88,9%) < 5 años vs 1 (11,1%) > 5 años	0,114
DM	2 (8%) si vs 23 (92%) no	8 (15,7%) si vs 43 (84,3%) no	0,351
SÍNTOMAS	4 (17,4%) si vs 19 (82,6%) no	14 (28,6%) si vs 35 (71,4%) no	0,307
CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS			
Tamaño TC (mm)	21 ± 5,8 (19;11-30)	20,9 ± 6,1 (22;8-30)	0,978
<1 vs ≥1 cm	25 (100%) ≥ 1 cm	1 (2%) < 1 cm vs 50 (98%) ≥ 1 cm	0,480
Localización	14 (56%) dcho vs 11 (44%) izqdo	28 (54,9%) dcho vs 23 (45,1%) izqdo	0,927
Márgenes	9 (60%) espiculados; 3 (20%) lobulados; 1 (6,7%) lisos; 2 (13,3%) espiculados + lobulados	29 (90,7%) espiculados; 2 (6,2%) lobulados; 1 (3,1%) espiculados + lobulados	0,078
	1 (25%) bien definidos vs 3 (75%) mal definidos	2 (40%) bien definidos vs 3 (60%) mal definidos	0,635
PET			
Dosis (MBq)	388 [27; 367 a 394]	380 [26; 370 a 396]	0,911
Análisis visual	25 (100%) positivos	48 (94,1%) positivos vs 3 (5,9%) negativos	0,216
Grado de captación	25 (100%) intensa	3 (5,9%) ausente, 4 (7,8%) ligera, 3 (5,9%) moderada y 41 (80,4%) intensa	0,130
Análisis cuantitativo	13,6 [9; 10 a 19]	8,55 [6,55; 5,75 a 12,3]	<0,01
	25 (100%) SUV _{máx} ≥ 2,5	7 (13,7%) SUV _{máx} < 2,5 vs 44 (86,3%) SUV _{máx} ≥ 2,5	0,051

Tabla 20: Características clínicas, radiológicas y metabólicas presentadas por los NPS por carcinoma epidermoide vs NPS por adenocarcinoma.

Dentro del grupo de tumores primarios pulmonares se valoraron también las características del **carcinoide pulmonar** (n=6). Decidimos incluir los nódulos debidos a este tipo de tumor en el grupo de malignidad ya que se ha demostrado que puede metastatizar hasta en un 10 % de los casos. Estas lesiones fueron más frecuentes en el sexo masculino (66,7%), siendo la edad media de los enfermos afectos $64 \pm 17,7$ años (40; 41-81). El tamaño medio nodular observado fue de $17,8 \pm 5,2$ mm (14; 13-27), mostrando en todos los casos un diámetro superior al centímetro y unos bordes lesionales bien definidos en las imágenes del TC.

La evaluación visual en la PET fue positiva en el 100% de dichos estudios, mostrando un grado de captación intensa el 83,3% de los pacientes y ligera en un caso (1,7%), que correspondió a un carcinoide típico de bajo grado y bien diferenciado. El valor medio de SUV_{máx} fue de 7,2 [9,0; 3,5 a 12,5], siendo inferior con respecto al punto de corte considerado habitualmente para malignidad (SUV_{máx}<2,5) únicamente en el falso negativo que correspondió al caso anterior. En el seguimiento, tres pacientes (50%) fallecieron por causas derivadas del proceso oncológico de base.

4.2.1.2.5. Análisis comparativo del grupo de NPS por patología neoplásica pulmonar primaria vs metastásica

Analizamos también los NPS originados por patología neoplásica pulmonar primaria con respecto a los de origen metastásico. Tal como observamos en la Tabla 21, tras comparar ambos grupos, cabe reseñar los siguientes hallazgos:

- Las lesiones nodulares producidas por tumores pulmonares primarios fueron más frecuentes en el sexo masculino, mientras que los nódulos debidos a metástasis lo fueron en las mujeres ($p < 0,01$).
- No se constataron diferencias significativas en relación con la edad entre ambos grupos de estudio.
- El 70,8% de los pacientes con NPS malignos debidos lesiones pulmonares primarias presentaban antecedente de tabaquismo, frente al 45,45% de los pacientes del grupo metastásico ($p = 0,020$).
- Los nódulos pulmonares malignos primarios cursaron con un tamaño medio superior al de las metástasis ($p = 0,028$).
- El estudio radiológico en el grupo de pacientes con NPS por neoplasias primarias pulmonares mostró que la localización más frecuente de las lesiones fue el pulmón derecho (52,5%), mientras en el subgrupo de enfermos con lesiones metastásicas en el 81,8% de los casos se afectó preferiblemente el pulmón izquierdo ($p < 0,01$).
- No se encontraron diferencias de significación estadística en cuanto al comportamiento metabólico de ambos subgrupos de lesiones malignas en la evaluación visual, salvo que hubo mayor número de lesiones con grado de captación intensa en los tumores primarios pulmonares que entre las metástasis. **El valor de SUV_{máx} fue superior en el grupo de NPS malignos primarios, aunque sin significación estadística ($p = 0,241$).**

	TUMOR PULMONAR PRIMARIO n=120	METÁSTASIS n=22	P
Sexo	34 (28,3%) ♀ vs 86 (71,7%) ♂	14 (63,6%) ♀ vs 8 (36,4%) ♂	<0,01
Edad	66,4 ± 11 (49; 33-82)	66,6 ± 10,9 (35;50-85)	0,936
ANTECEDENTE DE TABAQUISMO			
Antec. Tabaquismo	85 (70,8%) si vs 35 (29,2%) no	10 (45,45%) si vs 12 (54,55%) no	0,020
Activo	38 (44,7%) activos vs 47 (55,3%) ex fumadores	3 (30%) activos vs 7 (70%) ex fumadores	0,374
Tabaquismo importante	69 (94,5%) si vs 4 (5,5%) no	8 (88,9%) si vs 1 (11,1%) no	0,505
Exposición CARCINÓGENOS	7 (5,8%) si vs 113 (94,2%) no	22 (100%) no	0,245
PATOLOGÍA PULMONAR BENIGNA			
Pt. Pulmonar previa	54 (45%) si vs 66 (55%) no	4 (18,2%) si vs 18 (81,8%) no	0,018
EPOC	46 (38,3%) si vs 74 (61,7%) no	2 (9,1%) si vs 20 (90,9%) no	<0,01
Severidad EPOC	37 (80,4%) leve-moderado vs 9 (19,6%) grave	1 (50%) leve-moderado vs 1 (50%) grave	0,299
ANTECEDENTE DE NEOPLASIA			
Antec. de neoplasia	31 (25,8%) si vs 89 (74,2%) no	20 (90,9%) si vs 2 (9,1%) no	<0,01
Número neoplasias previas	24 (77,4%) única vs 7 (22,6%) múltiple	18 (90%) única vs 2 (10%) múltiple	0,249
Tiempo desde el diagnóstico (años)	11 (35,5%) < 5 años vs 20 (64,5%) > 5 años	5 (25%) < 5 años vs 15 (75%) > 5 años	0,430
DM	14 (11,7%) si vs 106 (88,3%) no	4 (18,2%) si vs 18 (81,8%) no	0,398
SÍNTOMAS	31 (27,4%) si vs 82 (72,6%) no	4 (4,8%) si vs 20 (95,2%) no	0,025
CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS			
Tamaño en TC (mm)	20,6±6,1 (22; 8-30)	17,4± 6,8 (26; 4-30)	0,028
<1 vs ≥1 cm	1 (0,8%) < 1 cm vs 119 (99,2%) ≥ 1 cm	1 (4,55%) < 1 cm vs 21 (95,45%) ≥ 1 cm	0,174
Localización	63 (52,5%) dcho vs 57 (47,5%) izqdo	4 (18,2%) dcho vs 18 (81,8%) izqdo	<0,01
Márgenes	56 (81,2%) espiculados; 7 (10,1%) lobulados; 1 (1,45%) lisos y 5 (7,25%) lobulados + espiculados	4 (80%) espiculados; 1 (20%) lobulados	0,836
	14 (63,6%) bien definidos vs 8 (36,4%) mal definidos	4 (100%) bien definidos	0,147
PET			
Dosis (MBq)	383,5 [28; 367,5 a 395,5]	360,95 [37; 348 a 385]	0,099
Análisis visual	116 (96,7 %) positivos vs 4 (3,3%) negativos	20 (90,9%) positivos vs 2 (9,1%) negativos	0,217
Grado de captación	4 (3,3%) ausente, 8 (6,7%) ligera, 8 (6,7%) moderada y 100 (83,3%) intensa	2 (9,1%) ausente, 5 (22,7%) moderada y 15 (68,2%) intensa	0,033
Análisis cuantitativo	9,35 [8,05; 5,75 a 13,8]	8,15 [6,5; 4,15 a 10,65]	0,241
	12 (10%) SUVmáx<2,5 vs 108 (90%) SUVmáx≥2,5	2 (9,1%) SUVmáx<2,5 vs 20 (90,9%) SUVmáx≥2,5	0,895

Tabla 21: Características clínicas, radiológicas y metabólicas presentadas por los NPS debidos a tumores pulmonares primarios vs metastásicos.

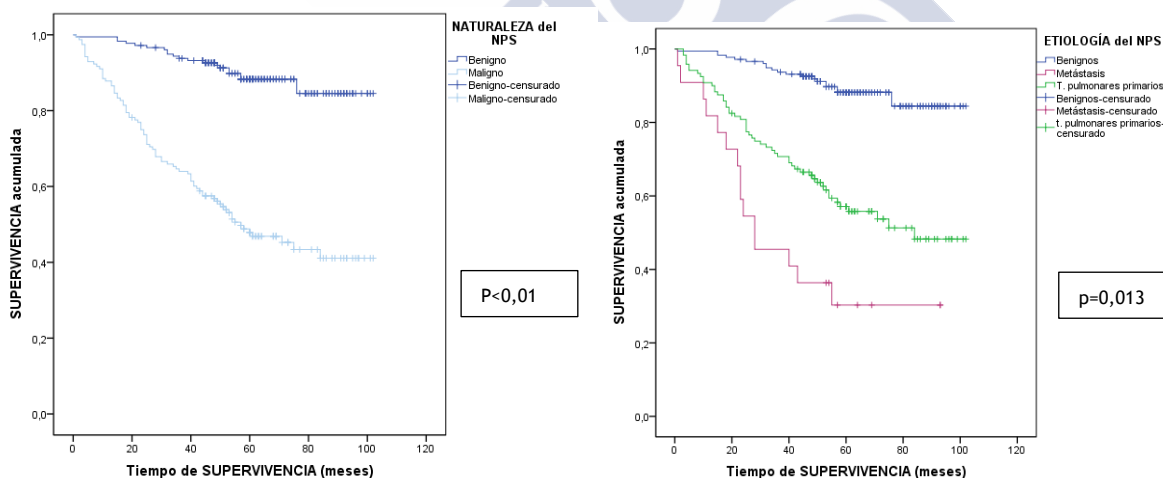
Finalmente, se evaluaron específicamente los **hamartomas** que constituyeron los tumores pulmonares benignos más frecuentes ($n=22$). En el estudio histológico de las piezas quirúrgicas obtenidas predominó el subtipo condroide ($n=9/10$). El diámetro presentado por éstos en la TC fue de $16,5 \pm 6,4$ mm (22,6; 7,4-30). Entre ellos 15 casos fueron negativos en la evaluación visual de la PET (68,2%) y 7 positivos (31,8%), todos con captación ligera salvo un caso que presentó metabolismo moderado. El valor de $SUV_{máx}$ fue de 2,0 [1,05; 1,6 a 2,65], objetivándose en tres de estos enfermos valores de $SUV_{máx} \geq 2,5$ (13,6%).

4.3. ESTUDIO EVOLUTIVO

4.3.1. Supervivencia según la naturaleza del NPS

Durante el período de seguimiento, 21 de nuestros pacientes (11,8%) del grupo de NPS benignos fallecieron frente a 82 enfermos (52,6%) del grupo de malignidad. El período de tiempo medio de supervivencia fue, como cabría esperar, significativamente más prologado en los NPS benignos comparado con los de origen neoplásico $93,3 \pm 1,7$ meses (IC95%: 89,8-96,8) vs $60,9 \pm 3,2$ meses (IC95%: 54,7-67,2), $p < 0,01$ (ver Figura 22).

Dentro del grupo de malignidad, se evidenció, asimismo, una menor supervivencia en aquellos pacientes con nódulos de origen metastásico $44,6 \pm 7,4$ meses (IC95%: 30,1-59,1) que para los ocasionados por procesos tumorales pulmonares primarios $67,8 \pm 3,6$ meses (IC95%: 60,8-74,8), $p = 0,013$. La supervivencia global, según las curvas de Kaplan Meier en función a la naturaleza del NPS, se expone en las Figuras 22 y 23.



Figuras 22 y 23: Curvas de supervivencia en función de la naturaleza del NPS (para el grupo de NPS benignos vs malignos, así como para el grupo de NPS benignos vs tumores pulmonares primarios malignos y metastásicos, respectivamente).

Dentro del grupo de NPS neoplásicos de origen pulmonar primario, en función del tipo histológico, la mayor supervivencia correspondió al carcinoma bronquioloalveolar (ver Figura 24), con $78,6 \pm 8,7$ meses (IC95% 61,6-95) y la menor al grupo de otros tipos tumorales malignos con $55,4 \pm 7,0$ meses (IC95%: 41,6-69,2) o mediana de $48 \pm 8,97$ [30,40 a 65,6] meses, aunque las diferencias no fueron significativas ($p=0,253$).

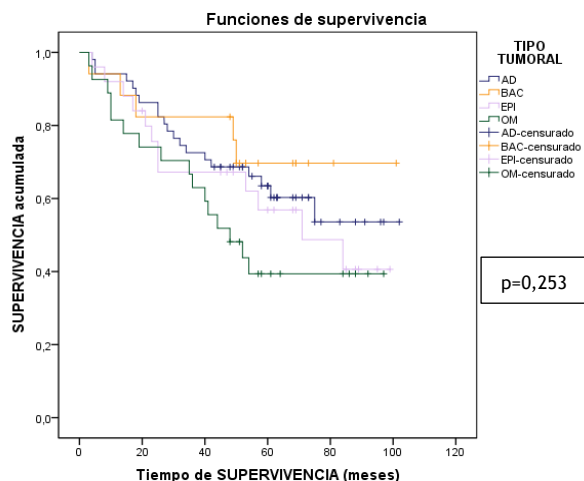


Figura 24: Curva de supervivencia en función del tipo histológico en los NPS neoplásicos malignos de origen pulmonar primario.

AD: Adenocarcinoma. CBA: Carcinoma bronquioloalveolar
EPI: Carcinoma epidermoide OM: Otros tipos tumorales malignos

La **supervivencia a los 5 años** fue del 79% para el grupo de pacientes con nódulos pulmonares benignos frente al 36% para el de carcinoma epidermoide, del 44% para el grupo de pacientes con NPS debidos a adenocarcinoma, del 56% para el grupo de pacientes con carcinoma bronquioloalveolar, del 26% en el grupo con otros tumores primarios pulmonares y tan sólo del 19% en el caso de presentar un NPS de origen metastásico. La mortalidad en los pacientes del grupo de lesiones benignas pudiera explicarse, posiblemente, por la elevada edad media presentada por nuestra población de estudio y el prolongado seguimiento clínico al que han sido sometidos.

Por edades, obviamente los pacientes de mayor edad mostraron una supervivencia media significativamente inferior a los de menor edad ($p=0,015$) y, por sexos, las mujeres presentaron una supervivencia media de $83,2 \pm 3,02$ meses (IC95% 77,3-89,1) superior a los $75,3 \pm 2,6$ meses (IC95% 70,3-80,3) que mostraban los varones, rozando la significación estadística ($p=0,067$).

4.3.2. Intervalo libre de enfermedad según la naturaleza del NPS

El intervalo libre de enfermedad en la población con NPS de origen maligno fue de $50,9 \pm 3,2$ meses (IC95%: 41,6-69,2) con una mediana del $41 \pm 7,3$ meses [26,6 a 55,35]. Resultó inferior en las lesiones metastásicas frente a las lesiones tumorales pulmonares primarias $27 \pm 5,6$ meses (IC95%: 16-37,9) y mediana de $18 \pm 2,9$ vs $59,1 \pm 3,8$ meses (IC95%: 51,7-66,5) con mediana de $56 \pm 9,6$, $p < 0,01$ (ver figura 25).

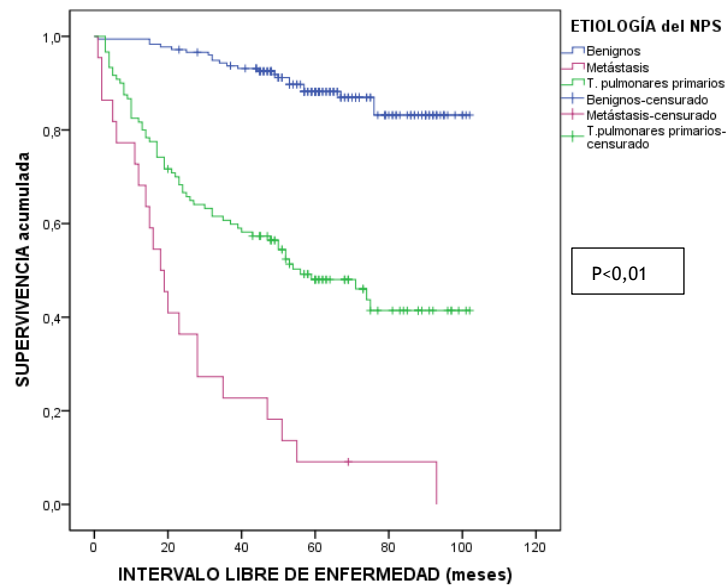


Figura 25: Curva de intervalo libre de enfermedad en función de la naturaleza del NPS (para el grupo de NPS benignos vs tumores pulmonares primarios malignos y metastásicos).

Según el tipo histológico, el tumor primario que presentó un intervalo libre de enfermedad más largo fue el carcinoma bronquioloalveolar con $66,1 \pm 10,2$ meses (IC95%: 46,1-86,1), $p=0,300$ (ver Figura 26).

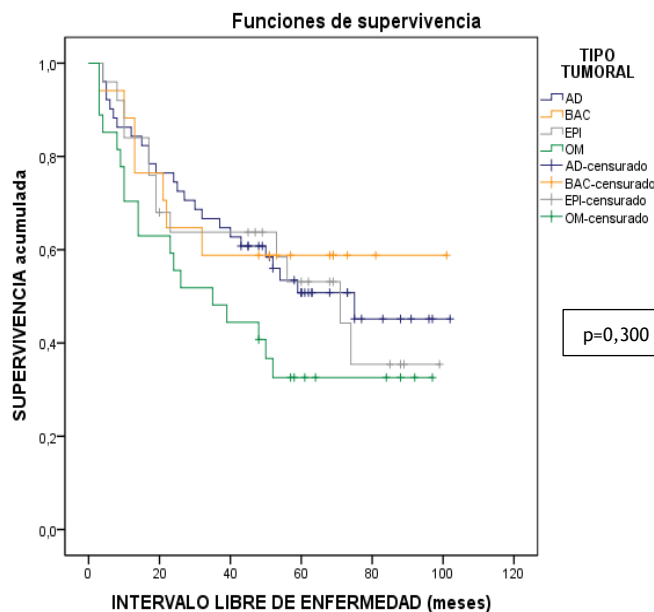


Figura 26: Curva de intervalo libre de enfermedad en función del tipo histológico en los NPS neoplásicos malignos de origen pulmonar primario.

AD: Adenocarcinoma. CBA: Carcinoma bronquioloalveolar EPI: Carcinoma epidermoide OM: Otros tipos tumorales malignos

4.3.3. Periodo de seguimiento y recidivas según la naturaleza del NPS

La **media de seguimiento** para la población global de pacientes con NPS fue de $55,8 \pm 24,4$, con una mediana de 57 meses.

En el caso de los enfermos con NPS de origen maligno dicho período de tiempo fue de $47,15 \pm 26,6$ (101; 1-102) con una mediana de 50 meses mientras que, en los de origen benigno, el seguimiento fue discretamente superior de $63,2 \pm 19,55$ (101; 1-102) con mediana de 61 meses. En este último grupo, el seguimiento clínico-radiológico fue de 60,8 meses (rango, 1-102) de duración para las 45 lesiones que desaparecieron o disminuyeron de tamaño en los controles radiológicos evolutivos llevados a cabo, y de 65,6 meses (rango, 24-100) para aquellos otros NPS que no mostraron cambios significativos en los estudios tomográficos evolutivos (n=90).

Se objetivó **recidiva** en 20/120 enfermos del grupo de NPS malignos de origen pulmonar primario (16,7%) tras una mediana de seguimiento de 21 meses, frente a 5/22 enfermos del grupo de NPS de origen metastásico (22,7%) tras una mediana de seguimiento de 28 meses.

4.4. ANÁLISIS DEL SUV_{máx} EN RELACIÓN A OTRAS VARIABLES DE ESTUDIO

Procedimos a analizar la posible correlación del valor de SUV_{máx} obtenido en la PET con diversas variables clínico-radiológicas, patológicas y evolutivas.

4.4.1. Análisis del SUV_{máx} de acuerdo al tamaño del nódulo

En la población a estudio se analizaron 33 lesiones (9,9%) de tamaño subcentimétrico, 91 nódulos (27,2%) cuyo tamaño estaba comprendido entre 2-3 cm y 210 lesiones (62,9%) de 1-2 cm de diámetro.

En el grupo de lesiones nodulares de tamaño subcentimétrico predominaron las de naturaleza benigna (93,9%), mientras que el grupo de nódulos malignos mostraron en su inmensa mayoría un mayor diámetro.

Grupos	Tamaño medio \pm DE (mm)	Total	Benignos n (%)	Malignos n (%)	SUV _{máx} NPS benignos mediana [rango]	SUV _{máx} NPS malignos mediana [rango]
<1 cm	7,81 \pm 1,4	33 (9,9%)	31 (93,9%)	2 (6,1%)	2,95 [1,75; 1,9 a 3,65]	2,8 [0; 2,8 a 2,8]
≥ 1 cm	18,67 \pm 6,1	301 (90,1%)	147 (48,8%)	154 (51,2%)	3,3 [2,6; 2,1 a 4,7]	9,2 [7,8; 5,8 a 13,6]
1-2 cm	15,33 \pm 3,5	210 (62,9%)	118 (56,2%)	92 (43,8%)	4,2 [3,1; 2,1 a 5,2]	8,2 [7,8; 5,4 a 13,2]
>2-3cm	26,37 \pm 3,1	91 (27,2%)	29 (31,9%)	62 (68,1%)	3,1 [1,7; 2,15 a 3,85]	9,95 [7,4; 7 a 14,5]

Tabla 22: Relación entre el SUV_{máx} en el NPS y el tamaño del nódulo

Los resultados de la tabla anterior sugieren, además, la existencia de una relación entre el tamaño medio de los nódulos pulmonares malignos y el valor del SUV_{máx} en el estudio FDG-PET, de tal manera que a medida que aumenta el tamaño del nódulo también se incrementan los valores medios de SUV_{máx} y, además, los nódulos de pequeño tamaño (< 1 cm) tienden a tener valores menores de SUV_{máx} (p<0,01).

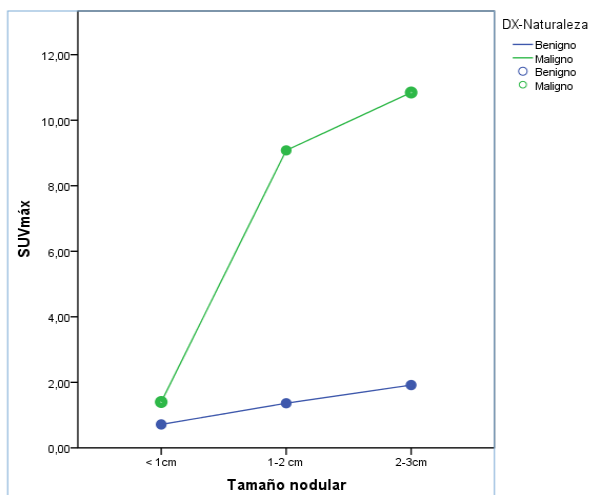


Figura 27: Relación entre el tamaño nodular y el SUVmáx en los NPS malignos y benignos.

En el caso de los NPS benignos, si bien si se demuestra que, en general, las lesiones subcentimétricas presentan un valor de SUVmáx inferior con respecto a aquellas de tamaño superior al centímetro (2,95 [1,75; 1,9 a 3,65] vs 3,3 [2,6; 2,1 a 4,7], respectivamente), esta diferencia no resulta significativa ($p=0,160$).

En el caso de los NPS malignos, se aprecia una relación positiva entre el tamaño nodular y el SUVmáx ($r=0,298$, $p<0,01$), como se observa en la Figura 27, que indica que lesiones mayores se asocian a una actividad metabólica más aumentada y, por lo tanto, a un

incremento del riesgo de malignidad. No obstante, algunas de esas grandes lesiones pueden también ser benignas.

4.4.2. Análisis del SUV_{máx} de acuerdo a la naturaleza del NPS

Los datos de mayor relevancia resultantes del análisis del comportamiento metabólico de los grupos de NPS benignos y malignos se reflejan en la Figura 28, donde se observa que, aunque hubo un cierto solapamiento en los valores del SUVmáx entre ambos grupos, la captación de FDG en los de origen maligno fue significativamente superior a la de las lesiones benignas (9,2 [7,9; 5,7 a 13,6] vs 3,2 [2,5; 2,1 a 4,6]; $p<0,01$).

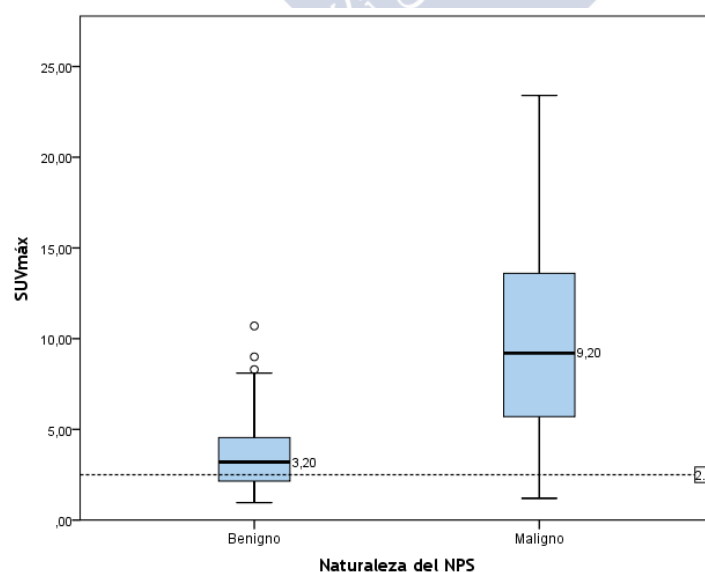


Figura 28: Valor del SUVmáx de acuerdo a la naturaleza del NPS.

La distribución en base a la naturaleza benigna o maligna de las lesiones pulmonares para diferentes intervalos de SUV_{máx} se muestra en la Tabla 23.

NATURALEZA			
SUV _{máx}	Número de nódulos	Malignos	Benignos
<2,5	147	14 (9,5%)	133 (90,5%)
2-2,5	10	2 (20%)	8 (80%)
2,6-4	38	18 (47,4%)	20 (52,6%)
4,1-6	33	16 (48,5%)	17 (51,5%)
6,1-8	24	20 (83,3%)	4 (16,7%)
8,1-10	29	26 (89,7%)	3 (10,3%)
>10,1	63	62 (98,4%)	1 (1,6%)

Tabla 23: Distribución de los NPS en función de su naturaleza para diferentes intervalos del valor de SUV_{máx}.

La inmensa mayoría de los NPS de origen benigno mostraron un valor de SUV_{máx} por debajo del umbral de 2,5, mientras que los NPS malignos presentaron niveles marcadamente superiores. Únicamente un 1,6% de los NPS con valores de SUV_{máx} por encima de 10, se trataron finalmente de una lesión benigna.

4.4.3. Análisis del SUV_{máx} de acuerdo al tipo histológico del NPS

Se procedió a comparar, asimismo, el valor de la intensidad de la captación de FDG a nivel de los NPS de origen maligno (tanto para la valoración visual como semicuantitativa del estudio) en relación con los distintos subtipos histológicos de carcinomas pulmonares primarios más frecuentes así como con las metástasis.

	Carcinoma epidermoide	Adenocarcinoma	Carcinoma bronquioloalveolar	Metástasis
Negativo	0	3 (5,9%)	1 (5,9%)	2 (9,1%)
Débilmente positivo	0	4 (7,8%)	3 (17,7%)	0
Moderadamente positivo	0	3 (5,9%)	4 (23,5%)	5 (22,7%)
Intensamente positivo	25 (100%)	41 (80,4%)	9 (52,9%)	15 (68,2%)
Total	25	51	17	22

Tabla 24: Relación entre la captación en la evaluación visual del estudio PET en los NPS malignos de acuerdo al tipo histológico, en los tumores pulmonares primarios y en las metástasis.

La mayoría de las lesiones malignas correspondieron a tumores pulmonares primarios (adenocarcinomas y carcinomas epidermoides (n=93)). Todos los carcinomas epidermoides y la mayoría de los adenocarcinomas (80,4%) -sin incluir el subtipo bronquioloalveolar- fueron intensamente positivos en la evaluación subjetiva de la PET frente a únicamente el 52,9 % de los carcinomas bronquioloalveolares (ver Tabla 24).

Por otro lado, en la valoración objetiva de la prueba observamos que la mediana del valor de SUV_{máx} para éstos últimos fue de 3,9 [5,25; 2,9 a 8,15], sensiblemente inferior con respecto al resto de subtipos histológicos malignos (ver Tabla 25).

	Adenocarcinoma	Carcinoma bronquioloalveolar	Carcinoma epidermoide	Metástasis
Tamaño NPS (mm)	20,9± 6,1 (22; 8-30)	20,2±6,9 (19; 11-30)	21±5,8 (19; 11-3)	17,4±6,8 (26; 4-30)
SUVmáx mediana [rango]	8,55 [6,55; 5,75 a 12,3]	3,9 [5,25; 2,9 a 8,15]	13,6 [9; 10, 0 a 19]	8,15 [6,5; 4,15 a 10,65]
Total	51	17	25	22

Tabla 25: Relación entre los valores del SUVmáx en la evaluación semicuantitativa del estudio PET en los NPS malignos de acuerdo al tipo histológico, en los tumores pulmonares primarios y en las metástasis.

Dichas diferencias de intensidad de captación observadas en los diferentes subtipos histológicos de los nódulos pulmonares primarios malignos no parecen explicarse por desigualdades ocasionadas por su tamaño tumoral ya que, salvo las metástasis, todos estos subgrupos muestran un diámetro medio similar.

Los resultados obtenidos al incluir en la valoración el resto de subtipos tumorales malignos, así como los diferentes grupos establecidos para los NPS benignos en función a su posible causa (inflamatoria-infecciosa aguda, tumoral u otra), se observan en la Tabla 26.

	NPS Maligno					NPS Benigno		
Etiología	Adenocarcinoma	Bronquiolo Alveolar	Epidermoide	Mtx	Otros	Infección/ inflamación aguda	Tumores	Otros
SUVmáx Mediana [rango]	8,55 [6,55; 5,75 a 12,3]	3,9 [5,25; 2,9 a 8,15]	13,6 [9; 10 a 19]	8,15 [6,5; 4,15 a 10,65]	9,8 [7,3; 7,7 a 15]	4,2 [2,5; 2,8 a 5,3]	2,6 [1,3; 1,9 a 3,2]	3,4 [7,1; 7,75 a 14,85]
Tamaño medio (mm±DE)	20,9± 6,1	20,2±6,9	21±5,7	17,4± 6,8	19,9±6,2	18,3±5,7	17,3±6,6	14,6±5,9
Número de pacientes	51	17	25	22	27	22	27	129

Tabla 26: Relación entre los valores del SUVmáx en la evaluación semicuantitativa del estudio PET en los diferentes grupos de NPS de origen benigno y maligno, según su etiología.

Cabe destacar que, en relación a los nódulos pulmonares benignos, aquellos que presentaban inflamación o infección activa fueron frecuentemente más intensamente positivos que los debidos a inflamación crónica o a tumores benignos.

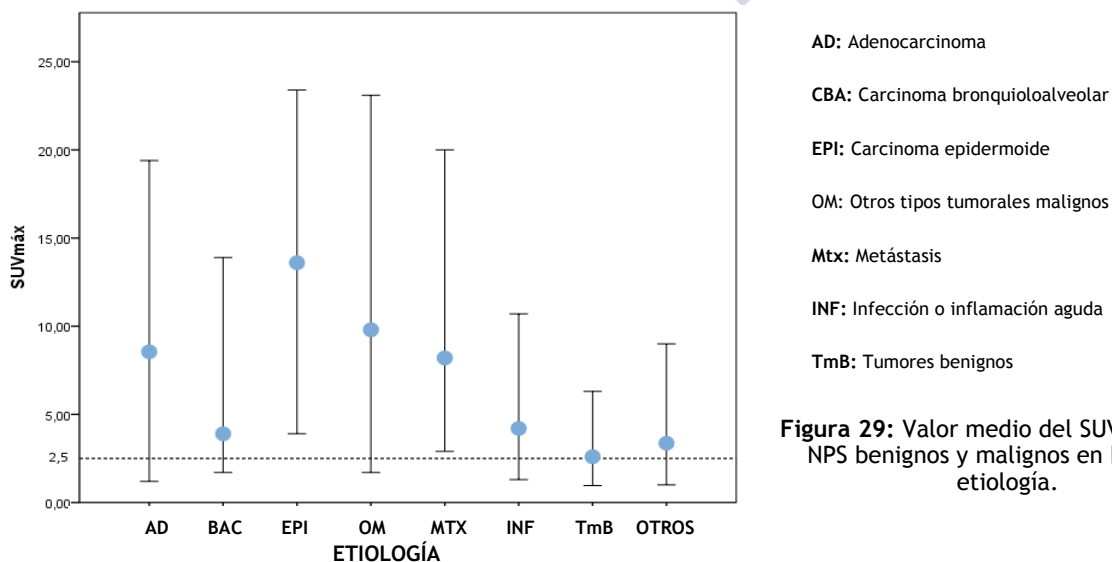


Figura 29: Valor medio del SUVmáx en los NPS benignos y malignos en base a su etiología.

Se constataron, diferencias estadísticamente significativas entre el pico de SUV en los distintos subtipos tumorales de NPS por carcinoma pulmonar primario. Hubo diferencias entre los carcinomas epidermoides y los adenocarcinomas; los carcinomas epidermoides y los bronquioloalveolares; los carcinomas epidermoides y las metástasis así como entre los bronquioloalveolares y el grupo de otros tumores malignos (ver Figura 29).

Aunque el SUV_{máx} fue ligeramente superior entre el conjunto de los tumores pulmonares primarios con respecto a las metástasis (9,35; [8,05; 5,75 a 13,8] vs 8,15 [6,5; 4,15 a 10,65], respectivamente, no se observaron diferencias significativas ($p=0,241$).

4.4.4. Análisis del SUV_{máx} de acuerdo al grado tumoral del NPS

De forma general, las lesiones neoplásicas (primarias o metastásicas) se clasificaron según su grado de diferenciación tumoral en: bien diferenciadas (18,2%), moderadamente diferenciadas (48%) y escasamente diferenciadas (33,8%), cuyas respectivas medianas de valor de SUV_{máx} se muestran en la Tabla 27. Dado el carácter retrospectivo de nuestro estudio fue posible la obtención de dicho parámetro únicamente en 77 casos.

GRADO DE DIFERENCIACIÓN	Bien diferenciado	Moderadamente diferenciado	Pobremente diferenciado
SUV _{máx} mediana[rango]	5,5 [6,8; 2,1 a 8,9]	9,9 [8,2; 5,8 a 14]	10,8 [8,6; 6,4 a 15]
Total	14	37	26

Tabla 27: Valores de SUV_{máx} en relación con el grado de diferenciación mostrado por los NPS malignos.

Constatamos significación estadística en el valor del SUV_{máx} existente entre los grupos de moderada y escasa diferenciación con respecto al grupo bien diferenciado, independientemente del subtipo tumoral ($p=0,012$).

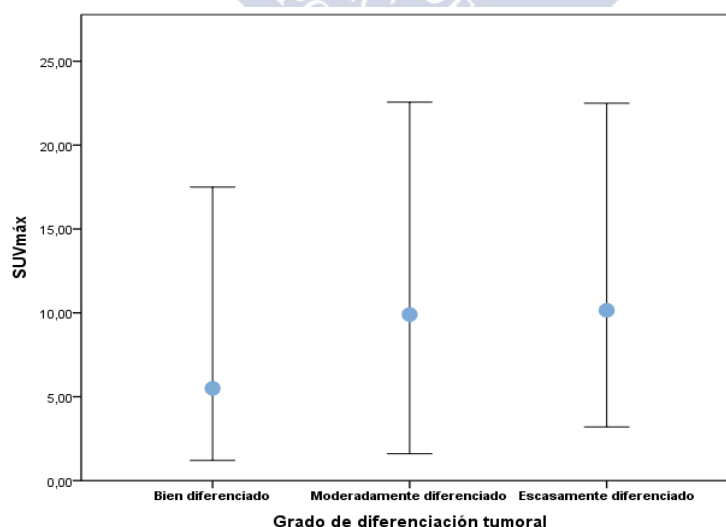


Figura 30: Valores de SUV_{máx} en relación con el grado de diferenciación mostrado por los NPS malignos.

En el grupo de NPS debidos a **adenocarcinoma no bronquiolo-alveolar** de origen pulmonar, los tumores bien diferenciados fueron intensamente positivos en el estudio visual en 6 de 10 casos (60%) y los moderadamente diferenciados en 21 de 24 nódulos (87,5%) respectivamente, mientras que los pobremente diferenciados resultaron intensamente positivos en todos los casos ($p=0,085$).

GRADO DE DIFERENCIACIÓN ADENOCARCINOMAS	Bien diferenciado	Moderadamente diferenciado	Pobremente diferenciado
SUVmáx mediana [rango]	6,0 [7,5; 2,1 a 9,6]	8,7 [8,35; 5,25 a 13,6]	11,2 [5,7; 7,3 a 13,0]
Total	10	24	7

Tabla 28: Valores de SUVmáx de acuerdo al grado de diferenciación mostrado por los NPS debidos a adenocarcinoma no bronquioloalveolar.

Los adenocarcinomas bien diferenciados o de bajo grado presentaron un SUVmáx de 6,0 [7,5; 2,1 a 9,6] y los moderadamente diferenciados de 8,7 [8,35; 5,25 a 13,6], tasas menores con respecto a las observadas en los tumores pobremente diferenciados o de alto grado, que mostraron un SUVmáx de 11,2 [5,7; 7,3 a 13,0], $p=0,204$ (ver Tabla 28).

En el grupo de NPS debidos a **carcinoma epidermoide** pulmonar primario hubo 9 casos que mostraron escasa diferenciación (47,4%) y en otros 10 fue moderada (52,6%). Todos ellos, independientemente de su diferenciación, presentaron una captación intensa en el estudio visual de la PET, con un SUVmáx de 13,6 [12,9; 6,1 a 19,0] los de alto grado frente a 13,5 [5,0; 10,0 a 15,0] existente en los de grado intermedio, sin constatare significación estadística ($p=0,967$).

4.4.5. Análisis del SUVmáx de acuerdo a la localización del NPS

No se encontraron diferencias significativas en las medianas de valor del SUVmáx en función de la localización del NPS ($p=0,816$), como queda reflejado en la Tabla 29.

LOCALIZACIÓN del NPS	CENTRAL	PERIFÉRICA
SUVmáx mediana [rango]	7,0 [6,8; 3,9 a 10,7]	7,7 [7,6; 3,6 a 11,2]
Total	50	87

Tabla 29: Valores de SUVmáx en relación con la localización central o periférica del NPS.

4.4.6. Análisis del SUVmáx de acuerdo a la supervivencia e intervalo libre de enfermedad

Análisis adicionales de las tasas de supervivencia para pacientes con NPS de origen tumoral primario muestran que el SUV representa un factor pronóstico.

Al analizar la supervivencia al año (medida en meses) observamos que los NPS malignos con presencia de una mayor captación de FDG se asociaban a una significativa menor supervivencia con una media de $59,4 \pm 5,5$ meses (IC95%: 48,6-70,2) y una mediana de 54 [41,7 a 63,3] meses para NPS con SUVmáx >10, en comparación con los nódulos pulmonares con menor captación en los que la supervivencia era de $61,5 \pm 6,3$ meses (IC95%: 49,1-73,8), en aquellos NPS con un SUVmáx <2,5, $p=0,023$ (ver Figura 31).

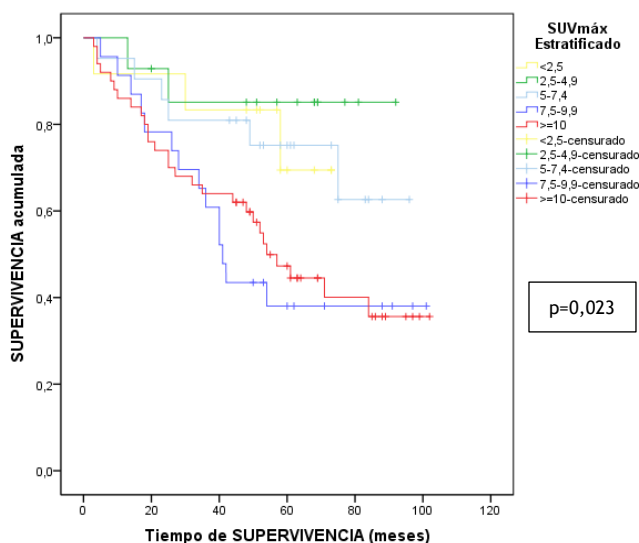
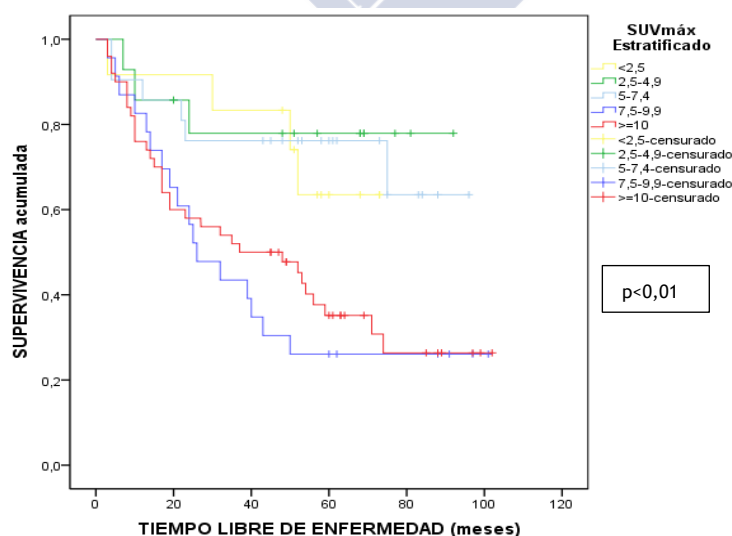


Figura 31: Curva de supervivencia en relación con el SUVmáx en pacientes con NPS de origen tumoral pulmonar primario maligno.

También se observó una relación entre el SUVmáx objetivado en este grupo de enfermos y el intervalo libre de enfermedad presentado, siendo éste significativamente inferior en los enfermos que mostraban una mayor captación de FDG a nivel de la lesión ($48,6 \pm 5,55$ meses; IC95%: 37,7-59,5 con una mediana de 37 meses vs $59,2 \pm 6,3$ meses; IC95%: 46,8-71,7), $p<0,01$ (ver Figura 32).



Figuras 32: Curva de intervalo libre de enfermedad en función del SUVmáx en los NPS de origen tumoral pulmonar primario maligno.

Por lo tanto, el valor del SUV_{máx}, determinado en el estudio metabólico del estudio PET, se ha relacionado con:

- **Naturaleza del NPS**

Los resultados obtenidos muestran valores significativamente superiores en las lesiones nodulares malignas con respecto a las benignas ($p<0,01$).

- **Tamaño del nódulo pulmonar**

Hemos constatado una relación positiva entre ambos parámetros, de tal manera que lesiones mayores se asocian a una actividad metabólica (SUV_{máx}) más elevada, siendo dicha relación especialmente manifiesta en el caso de los NPS de origen maligno ($p<0,01$).

- **Histología**

El valor del SUV_{máx} también difiere en función del tipo histológico de la lesión nodular. En general la captación en las lesiones metastásicas fue inferior con respecto a la mostrada por los tumores pulmonares primarios, aunque esta diferencia no fue significativa ($p=0,241$). Dentro del grupo de los NPS debidos a neoplasias pulmonares primarias malignas también objetivamos diferencias en función del subtipo histológico, siendo la captación marcadamente superior en los debidos a carcinoma epidermoide con respecto al resto de CPNCP con una mediana de 13,6 vs 8,7 ($p<0,01$) y notablemente inferior los debidos a carcinoma bronquioloalveolar con una mediana de 3,9 frente a 9,9 ($p<0,01$) en el resto de tumores pulmonares primarios malignos.

- **Grado de diferenciación tumoral**

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto un valor de SUV_{máx} significativamente mayor en los tumores pulmonares malignos moderada y escasamente diferenciados con respecto los bien diferenciados ($p=0,012$).

- **Supervivencia**

Una mayor captación de FDG en los NPS debidos a tumores malignos primarios pulmonares se asocia a una significativa menor supervivencia ($p=0,023$).

- **Intervalo libre de enfermedad**

Asimismo, en el grupo anterior, los enfermos que muestran una mayor captación de FDG en la lesión primaria presentaron un intervalo libre de enfermedad significativamente inferior con respecto enfermos con lesiones de menor actividad metabólica ($p=0,003$).

4.5. ANÁLISIS DE LAS CAUSAS DE FN Y FP EN EL ANÁLISIS VISUAL DEL ESTUDIO PET

En la valoración subjetiva de esta prueba hubo 122 lesiones (36,5%) que no mostraron una captación significativa de FDG. El diámetro medio de ellas fue de $14,4 \pm 5,9$ mm (26, 4-30 mm).

El análisis visual de la PET permitió identificar correctamente 116 nódulos (65,2%) de origen benigno (**VN**). La confirmación de benignidad se estableció mediante análisis histológico en 15 de estas lesiones (12,9%), todas ellas a través de la pieza quirúrgica, salvo en un caso en el que se empleó biopsia pulmonar. De éstos, 7 casos correspondieron a hamartomas (6%), 2 a tumores fibrosos solitarios (1,7%), otro a un aspergiloma (0,9%) y los restantes a procesos inflamatorios pulmonares o cambios crónicos (un caso de bronquiolitis crónica, una BONO, un infarto hemorrágico antiguo, un nódulo fibroso y otro nódulo átraco-silicótico). En la mayoría de los casos, concretamente en 101 lesiones (87,1%), el diagnóstico de benignidad fue establecido a través de seguimiento clínico-radiológico durante un período de $3,4 \pm 2$ años.

Hubo 6 pacientes (3,8%) de nuestro estudio que presentaron una PET negativa en los que posteriormente se objetivó patología neoplásica broncopulmonar tras un período de seguimiento medio de $1,6 \pm 0,2$ años (**FN**). En 5 casos se obtuvo confirmación anatómo-patológica posterior de la lesión, siendo la causa en 4 enfermos un adenocarcinoma pulmonar primario (de tipo bronquiolo-alveolar, mínimamente invasivo mixto con áreas mucinosas, bien diferenciado de patrón predominantemente lepidico así como papilar), en otro paciente una metástasis de carcinoma de células renales y el último caso correspondió a una metástasis de un adenocarcinoma pulmonar de tipo no especificado y de muy pequeño tamaño (4mm).

212 NPS presentaron un metabolismo de FDG incrementado en las imágenes del estudio PET realizado (63,5%). Estas lesiones mostraron un tamaño medio de $19,45 \pm 6,3$ mm (22,6; 7,4-30). Se confirmó malignidad (**VP**) en 150 lesiones (96,2%), entre las que se encontraron 116 tumores primarios y 20 metástasis, existiendo confirmación histológica en 129 de éstos (86%).

Finalmente, en 62 casos (34,8%) se constató un falso positivo (**FP**), de los cuales 26 (41,9%) mostraron captación ligera de FDG, 21 (33,9%) captación moderada y 15 (24,2%) presentaron una elevada intensidad de captación. En 19 casos (30,7%) tuvimos confirmación por histología, correspondiendo a 6 procesos infecciosos pulmonares (5 TBC y un aspergiloma), 6 a procesos tumorales benignos (3 a hamartomas, 2 hemangiomas esclerosantes y un neurofibroma), y en los otros 5 enfermos la causa fueron procesos inflamatorios (un caso de bronquiectasias, dos debidos a BONO, una sarcoidosis y un último enfermo en el que el motivo fue una sílico-antracosis con lesión granulomatosa asociada). En dos casos la causa fueron cambios crónicos debidos a bronquitis crónica y fibro-antracosis. En 40 casos (64,5%) el diagnóstico de benignidad se estableció a través del seguimiento clínico-radiológico evolutivo del enfermo, y en otros 3 (4,8%) mediante estudio microbiológico. Los FP fueron notablemente más frecuentes en los NPS de tamaño mayor a un centímetro (87,1%) que en los milimétricos (12,9%). Todos los resultados anteriormente referidos quedan resumidos en la Figura 33.

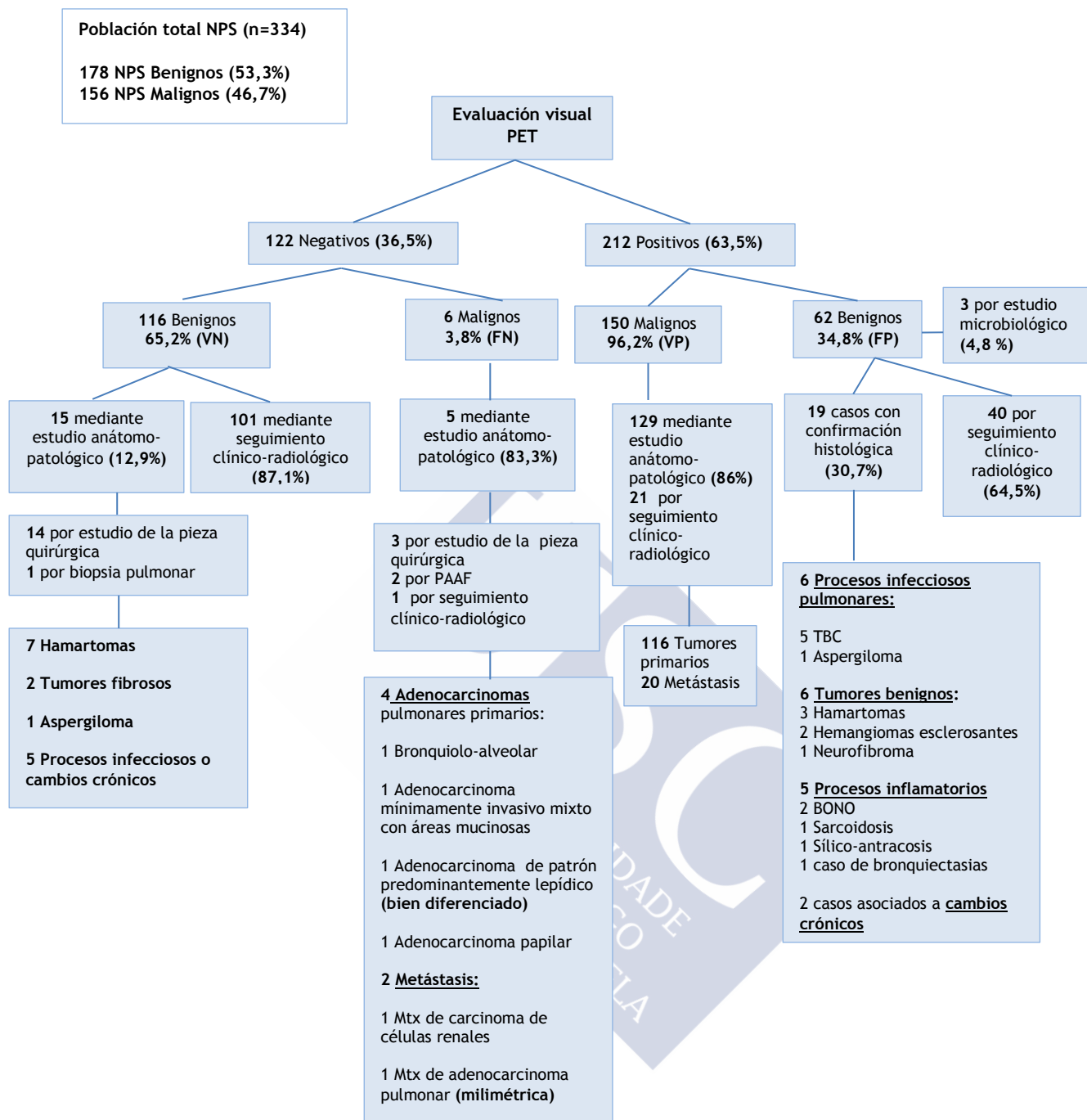


Figura 33: Causas de FP y FN en el análisis visual del estudio PET.

Cuando se contrastan los resultados obtenidos en el análisis visual del PET en el grupo de pacientes con NPS con los resultados de validez diagnóstica del estudio, hubo 150 estudios PET verdaderos positivos, 62 estudios falsos positivos, 116 estudios verdaderos negativos y 6 estudios falsos negativos (ver Tabla 30). Encontramos muchos más resultados falsos positivos que falsos negativos. Estos, a su vez, parecen relacionarse, en general, con determinados tipos histológicos y, en alguna ocasión, con las escasas dimensiones mostradas por la lesión nodular.

	VP	FP	VN	FN	EFICIENCIA DIAGNÓSTICA
Análisis visual del PET en NPS	150	62	116	6	79,6%

Tabla 30: Resultados del análisis visual del estudio PET de pacientes con NPS.

4.6. ANÁLISIS DE LAS CAUSAS DE FP Y FN EN EL ANÁLISIS SEMICUANTITATIVO DEL ESTUDIO PET

La utilización de un valor de $SUV_{máx} \geq 2,5$ como punto de corte de malignidad en el análisis semicuantitativo del PET en la población de NPS indeterminados permitió identificar correctamente el diagnóstico de malignidad en 142 estudios que fueron **VP** (91%), entre los que se confirmaron 108 tumores primarios y 20 metástasis.

Hubo 45 estudios (25,3%) que fueron falsamente positivos (**FP**), siendo sus causas similares a las objetivadas en el análisis visual. Entre los 14 casos que fueron confirmados histológicamente se demostraron: 4 tumores benignos (un hamartoma, dos hemangiomas esclerosantes y un neurofibroma), 4 procesos infecciosos pulmonares (3 TBC y un aspergiloma), 4 procesos inflamatorios (correspondientes a 2 BONO, una sarcoidosis y una sílico-antracosis pulmonar con lesión granulomatosa asociada). También existieron cambios crónicos secundarios a bronquitis en un caso y a bronquiectasias en otro enfermo. Por último, hubo otros 2 casos que correspondieron a infecciones tuberculosas confirmadas a través de estudio microbiológico de las muestras obtenidas mediante FBC.

Se constató, además, un origen benigno en 133 estudios (74,7%) que fueron verdaderos negativos (**VN**).

Finalmente, 14 nódulos malignos (9%) no mostraron captación anormal; sin embargo, la histología de estas lesiones (en 9 casos realizada a través de la pieza quirúrgica y 4 mediante PAAF) fue positiva (**FN**). Las causas fueron: 11 adenocarcinomas (4 de ellos de tipo bronquiolo-alveolar), un carcinoide y dos lesiones metastásicas, una secundaria a un adenocarcinoma renal y otra a un adenocarcinoma pulmonar. La mayoría de los adenocarcinomas mostraron un patrón bien diferenciado o de bajo grado o bien la presencia de áreas mucinosas. En todos ellos el tamaño de estas lesiones fue superior a un centímetro de diámetro salvo en el caso de la metástasis de adenocarcinoma pulmonar cuyo tamaño fue de 4 mm.

Los resultados anteriores se resumen en la Figura 34.

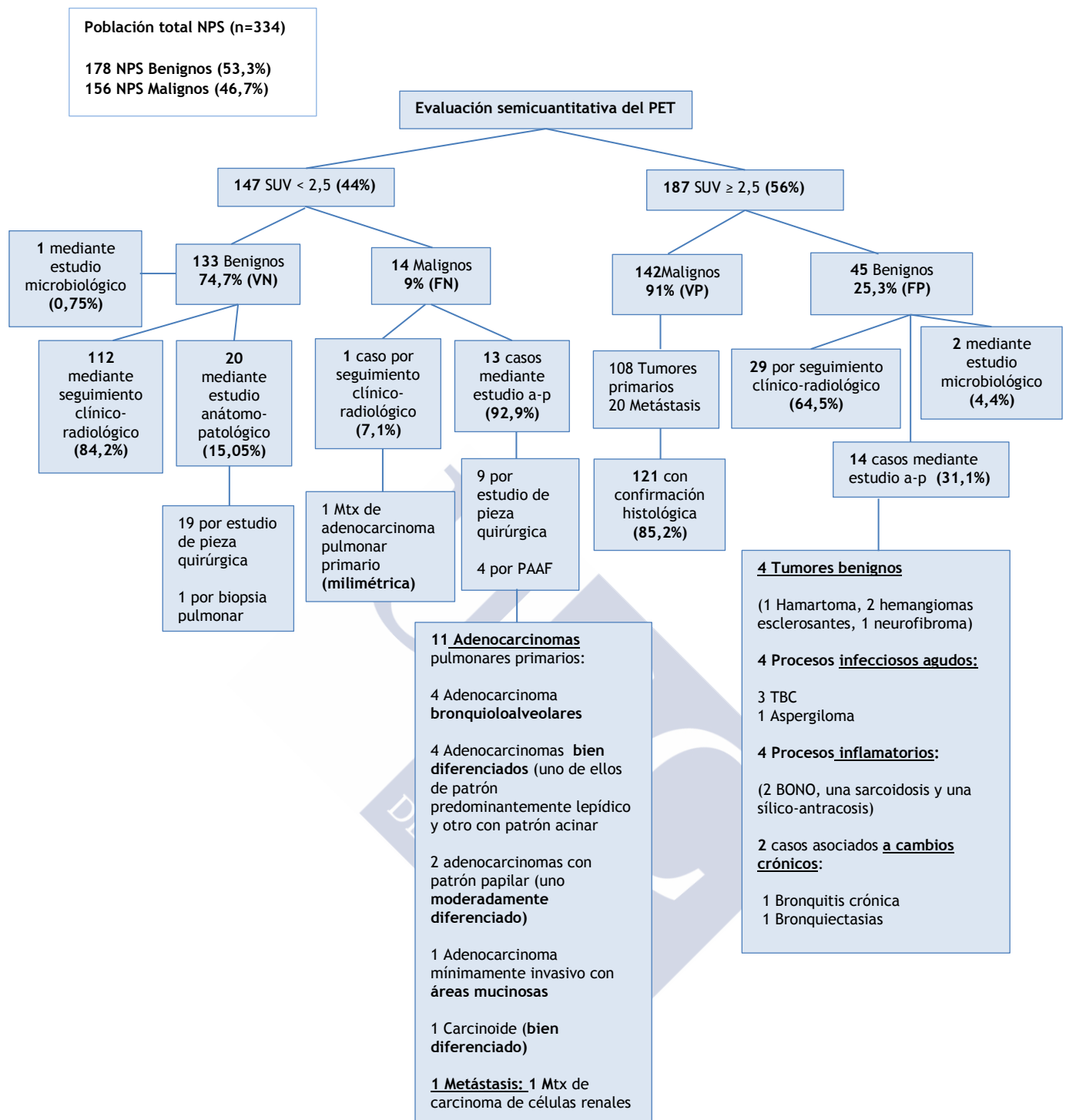


Figura 34: Causas de FP y FN en el análisis semicuantitativo del estudio PET.

En el análisis semicuantitativo del PET hubo 142 estudios verdaderos positivos, 45 estudios falsos positivos, 133 estudios verdaderos negativos y 14 estudios falsos negativos.

	VP	FP	VN	FN	EFICIENCIA DIAGNÓSTICA
Análisis semicuantitativo del PET en NPS	142	45	133	14	82,3%

Tabla 31: Resultados del análisis semicuantitativo del estudio PET de pacientes con NPS.

4.7. RENTABILIDAD DE LA FDG-PET EN EL ESTUDIO DIAGNÓSTICO DEL NPS

En general, la **interpretación visual** del estudio PET identificó correctamente 266 NPS de nuestra población (116 benignos y 150 malignos) alcanzando una eficiencia diagnóstica del 79,6%, con unos valores de sensibilidad del 96,1% y una especificidad del 65,2% (ver Tabla 32). El valor predictivo positivo y negativo de esta prueba para la detección de malignidad en este grupo de enfermos fue del 70,7% y 95,1%, respectivamente. La tasa de falsos positivos (TFP) fue 34,8% y la tasa de falsos negativos (TFN) 3,8%.

	NPS (n)		Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)
	Benigno	Maligno		
Valoración visual				
Negativo	116	6	0,961 (0,93-0,99)	0,652 (0,58-0,72)
Positivo	62	150		
Valoración cuantitativa				
SUV _{máx} <2,5	133	14	0,910 (0,87-0,96)	0,747 (0,68-0,81)
SUV _{máx} ≥2,5	45	142		

Tabla 32: Rentabilidad diagnóstica del análisis visual y semicuantitativo del estudio PET en el diagnóstico del NPS.

En relación a la **interpretación semicuantitativa** de esta prueba, empleando un punto de corte de SUV_{máx} ≥2,5, se objetiva una alta sensibilidad del 91% con una especificidad del 74,7% y una eficiencia diagnóstica en este caso del 82,3%. La probabilidad de malignidad con un estudio PET positivo fue del 75,9% y la probabilidad de benignidad en el caso de negatividad en el PET (VPN) fue del 90,4% (ver Tabla 33).

En este grupo, la especificidad (74,7%) y el VPP (75,9%) presentaron valores discretos debido al elevado número de FP (n=45). La TFP fue del 25,3% y la TFN un 9%.

Variable (nº pacientes)	Análisis visual	Análisis semicuantitativo
VP	150	142
VN	116	133
FP	62	45
FN	6	14
Sensibilidad	96,1% (93%-99%)	91% (87%-96%)
Especificidad	65,2% (58%-72%)	74,7% (68%-81%)
Eficiencia diagnóstica	79,6%	82,3%
VPP	70,7% (65%-77%)	75,9% (70%-82%)
VPN	95,1% (91%-99%)	90,4% (86%-95%)

Tabla 33: Utilidad diagnóstica de la FDG-PET en el estudio del NPS.

La sensibilidad de la PET en el diagnóstico de los NPS malignos fue, por tanto, como se muestra en la Tabla 33, discretamente mayor para el análisis visual que para el semicuantitativo (96,1% vs 91%, respectivamente), con significación estadística ($p=0,013$). Por otro lado, la especificidad fue significativamente superior en la valoración semicuantitativa de la prueba con respecto a la visual (74,7% vs 65,2%). No se apreciaron, no obstante, diferencias significativas en la eficiencia diagnóstica en función del tipo de análisis de estudio empleado ($p=0,378$).

Con el fin de valorar la potencial utilidad de la FDG-PET en el protocolo de estudio habitual de los NPS de origen incierto y su contribución en relación a la valoración clínica-radiológica habitual, dividimos a los pacientes de la población ($n=334$ pacientes) en base al modelo de la Clínica Mayo para la determinación de la probabilidad pre-test de malignidad en dos grupos. De éstos, 251 enfermos (75,15%) presentaron intermedia-baja probabilidad y otros 83 (24,85%) tuvieron una probabilidad elevada.

Se constató que 135 de los pacientes del primer grupo (53,8%) con intermedia-baja probabilidad pretest de malignidad, mostraron captación aumentada en el estudio FDG-PET, de los cuales 82 (60,7%), de acuerdo con los resultados finales, presentaron un origen maligno. Por otro lado, 77 pacientes clasificados como de elevada probabilidad pretest (92,8%) presentaron positividad en la PET, de los cuales 68 (88,3%) fueron finalmente de origen tumoral maligno (ver Tabla 34).

Probabilidad pretest de malignidad	NPS benigno		NPS maligno	
	PET negativo	PET positivo	PET negativo	PET positivo
Baja-intermedia (5- 60%) n=251	111	53	5	82
Alta (>60%) n=83	5	9	1	68
Total n=334	116	62	6	150

Tabla 34: Correlación entre histología, probabilidad de malignidad y resultado del estudio FDG-PET.

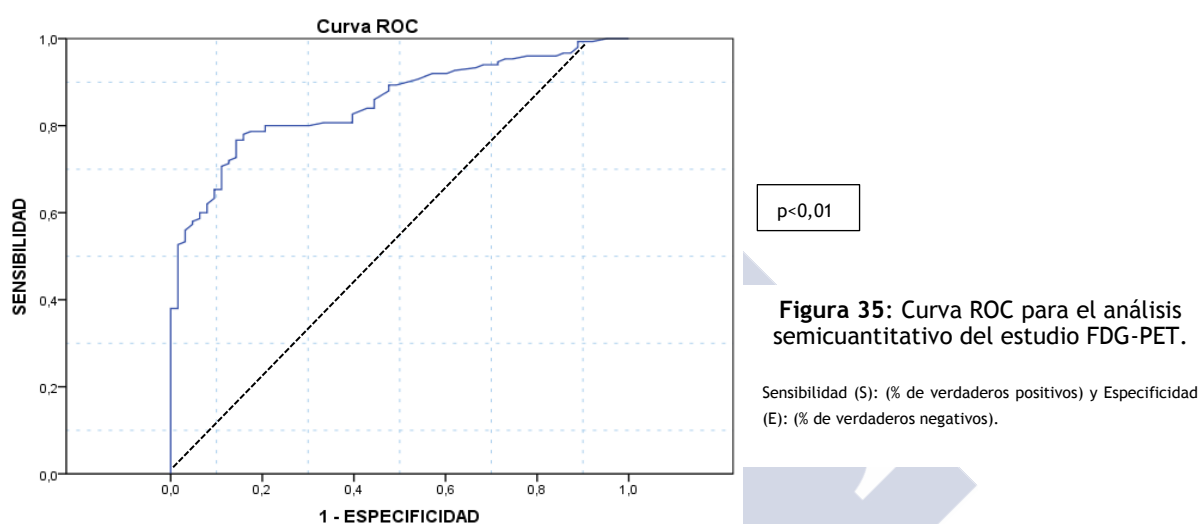
Así pues, a la vista de los resultados anteriores, consideramos que la PET contribuyó a la caracterización del 60,7% de los enfermos que presentaron un NPS de origen maligno y eran considerados de baja-intermedia probabilidad pretest de malignidad según métodos basados en criterios clínico-radiológicos y ayudó, también, a confirmar el diagnóstico de malignidad en el 88,3% de enfermos con patología maligna que habían sido considerados como de elevada probabilidad pretest de malignidad.

Merece destacarse que de los 6 enfermos considerados de elevada probabilidad pretest de malignidad que presentaron negatividad en el estudio FDG-PET, en 5 de ellos (83,3%) se confirmó finalmente el origen benigno del nódulo.

4.8. CURVA ROC

Finalmente, se generaron curvas ROC trazando sensibilidad versus (1-especificidad) para un umbral de valor de SUV_{máx} de 2,5, que es el habitualmente empleado en nuestro centro, determinando mediante el cálculo del área bajo la curva (AUC) la utilidad de dicho valor en el diagnóstico del NPS indeterminado (ver Figura 35).

El área bajo la curva ROC ponderada a un valor umbral del SUV_{máx} de 2,5 fue de 0,852, con un error típico de 0,026 (IC95%: 0,802-0,903), mostrando una elevada exactitud en el diagnóstico de los NPS con una sensibilidad del 91% y una especificidad del 74,7%. El que el valor 0,5 no está incluido en el intervalo de confianza nos señala una notable capacidad discriminante entre lesiones benignas y malignas.



Analizando la curva identificamos un valor SUV_{máx} de 4,8 como mejor punto de corte para establecer el diagnóstico de malignidad en nuestra población.

Para dicho punto de corte, considerando valores mayores o iguales a éste como positivos, la sensibilidad fue del 80%, con una especificidad del 79,4%, valor predictivo positivo del 90,2% y valor predictivo negativo del 79,1% así como una eficiencia diagnóstica del 85,3%, respectivamente. Es decir, dicho valor parece mostrar un discreto incremento de la especificidad así como de la eficiencia diagnóstica, no significativas, a expensas de una menor sensibilidad de la prueba, tal como se expresa en la Tabla 35.

Todos los nódulos	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Eficiencia diagnóstica
SUV _{máx} ≥2,5	91%	74,7%	75,9%	90,4%	82,3%
SUV _{máx} ≥4,8	80%	79,4%	90,2%	79,1%	85,3%
p	<0,01	0,270	<0,01	0,002	0,481

Tabla 35: Rentabilidad diagnóstica de la PET en el estudio de NPS indeterminados según el punto de corte del valor de SUV_{máx}.





DISCUSIÓN



5. DISCUSIÓN

Al analizar las características de nuestra población con NPS de origen indeterminado, los resultados fueron, en general, muy similares a los descritos en la literatura previa. Constatamos una edad media de 64,4 años, prácticamente superponible a la referida en un estudio multicéntrico observacional de manejo de nódulos pulmonares publicado recientemente por Tanner y cols (186), donde establecieron una media de 64,5 años. Predominó, al contrario que en esta publicación, el grupo de pacientes varones (64,7%). Esta distribución porcentual por sexos es, no obstante, superponible a la mayoría de los trabajos en la literatura de NPS remitidos para realización de PET diagnóstica, donde se muestra un claro predominio del sexo masculino (100,187,123,188).

La mayoría de los enfermos fueron asintomáticos (79,15%), confirmando lo descrito en otros estudios, donde se menciona que hasta 3/4 partes no presentaban clínica en el momento del diagnóstico (16). Se objetivó antecedente de tabaquismo importante en un elevado porcentaje de casos (44,6%), más frecuentemente asociado a los NPS malignos como ya se evidenció en trabajos previos (100), sobre todo a carcinomas escamosos (76%), siendo también frecuente la comorbilidad por EPOC este mismo grupo (60%). Observamos, asimismo, un elevado porcentaje de casos con historia de malignidad previa (26,95%). Está descrito en la literatura que la historia de neoplasias extrapulmonares incrementa el riesgo global de cáncer en un NPS (37).

Nuestra prevalencia de malignidad fue del 46,7%, encontrándose dentro del rango publicado en trabajos anteriores (ampliamente variable en función de las características de la población, localización geográfica, prevalencia de enfermedad pulmonar inflamatoria así como de los criterios de inclusión empleados), oscilando entre un 32 y un 90% (189). El origen más frecuente fueron tumores primarios pulmonares (84,5%), sobre todo adenocarcinomas (42,5%) y carcinomas escamosos (20,8%), en porcentajes son similares a los referidos en el trabajo de revisión publicado por Gould y cols. (185) donde un 47% correspondieron a adenocarcinomas y un 22% a carcinomas epidermoides.

Hasta hace pocos años, el manejo de los NPS se llevaba a cabo en base a los factores de riesgo presentados por el paciente y a criterios de imagen convencionales (RxT y TC). Actualmente, la valoración de los aspectos morfológicos de la lesión suele ser el primer paso, considerándose de especial importancia el tamaño, densidad, la presencia de ciertos patrones de calcificación y las características de los márgenes lesionales que, por lo general, son bien definidos en las lesiones benignas e irregulares y/o espiculados en las lesiones malignas. Sin embargo, hasta un tercio de los NPS con márgenes bien definidos son finalmente malignos (10) y, por otra parte, en base a las anteriores características muchos nódulos terminan clasificados como indeterminados, por lo que su diagnóstico continúa siendo un dilema. Con la aparición de técnicas de imagen como la FDG-PET, que refleja aspectos bioquímico-moleculares y no estructurales como la TC; y su incorporación en los algoritmos de trabajo, se ha planteado un nuevo enfoque, más eficaz, evitando la realización de pruebas invasivas así como cirugías innecesarias y logrando un mejor costo-beneficio para el paciente. Este abordaje de los NPS tiene como finalidad la detección y manejo precoz de posibles casos de cáncer pulmonar.

En un intento de mejorar la comprensión, hemos separado la discusión en los diferentes puntos de interés.

5.1. UTILIDAD DE LA PET EN EL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE MALIGNIDAD DEL NPS

La PET constituye una técnica diagnóstica de gran relevancia en el estudio y caracterización del NPS cuya naturaleza benigna o maligna no ha podido establecerse mediante un estudio radiológico convencional. Las lesiones malignas presentan una elevada expresión de transportadores de glucosa, por lo que tienden a cursar con un incremento de su actividad metabólica evidenciado a través de un aumento de la captación de FDG (190). De esta forma, en general, los NPS malignos se muestran como lesiones metabólicamente activas que presentan una mayor captación de radioglucosa en relación con las células benignas adyacentes.

5.1.1. Valoración del estudio PET

Para la valoración del estudio empleamos tanto la evaluación cualitativa o visual de esta prueba, como el análisis semicuantitativo basado en la determinación del SUV_{máx}, parámetro usado por la mayoría de publicaciones de forma rutinaria como índice que refleja el grado de la captación de FDG. Diferentes trabajos han centrado su interés en determinar valores de SUV que permitieran establecer el diagnóstico diferencial entre los NPS benignos y malignos. Se han estudiado distintos puntos de corte (128), incluso variables en función de la probabilidad de malignidad de las lesiones (191). Ello es debido a que, además de multitud de factores físicos, existen también factores biológicos que pueden afectar a la captación de glucosa radiomarcada y, por lo tanto, al valor del SUV, por lo que no es fácil concretar unos valores fijos que sirvan para separar a ciencia cierta malignidad de benignidad en una lesión nodular indeterminada (128). No obstante, hoy en día, son los valores de SUV_{máx} $\geq 2,5$ los considerados por la mayoría de los autores como sugestivos de patología maligna (192).

Mientras que algunos investigadores defienden el empleo del SUV o del SUV corregido en sus trabajos (con una especial mayor utilidad en lesiones dudosas), otros como Gould y cols. (189), no encuentran que este parámetro mejore la exactitud diagnóstica con respecto a la interpretación visual de la PET. En la misma línea, otros autores han manifestado que las diferencias encontradas en relación a la sensibilidad y especificidad de la técnica FDG-PET según se emplee el método objetivo o subjetivo no resultan significativas (100,193) para nódulos calificados como definitivamente positivos o negativos (136). Lowe y cols. (123), tampoco demostraron diferencias significativas en la sensibilidad del estudio con la utilización del SUV_{máx} en la evaluación de nódulos en función de su tamaño menor o superior a 1,5 cm.

Por otra parte, existen publicaciones que han descrito una menor sensibilidad en el empleo de un valor de SUV_{máx} con un punto de corte de 2,5 con respecto a la evaluación visual (194), como nosotros hemos podido comprobar en nuestro trabajo (91% vs 96,1%, respectivamente, $p=0,013$). Observamos, asimismo, que la especificidad en la evaluación visual de nuestros casos en el estudio PET fue menor con respecto al análisis semicuantitativo empleando el mismo valor umbral de SUV_{máx} (65,2% vs 74,7%), de forma similar a lo que se objetiva al revisar los resultados de una revisión sistemática publicada donde se analiza el

valor de la FDG-PET en la evaluación del cáncer de pulmón (195). Independientemente del método de análisis utilizado, las cifras de sensibilidad de la prueba fueron superiores a las de la especificidad. Como refieren también Grgic y cols. (193), una posible explicación es que la mayoría de los estudios incrementan la sensibilidad a costa de la especificidad y descuidan los altos valores de precisión en el diagnóstico. Pudiera estar motivado, asimismo, por las implicaciones clínicas de un posible resultado falso negativo, ya que un error diagnóstico de este tipo en estos enfermos con una lesión pulmonar maligna implica un retraso a la hora de llevar a cabo un potencial tratamiento y, por tanto, un empeoramiento de su pronóstico.

Si bien se ha descrito que la probabilidad de malignidad en los nódulos con un SUV_{máx} <2,5 puede llegar a ser de hasta un 24% (196), en nuestra serie las cifras alcanzadas son marcadamente inferiores. Con valores de entre 2,6-4 hubo un 47,4% de probabilidad de malignidad y si el nivel de SUV_{máx} de la lesión nodular fue superior a 4,1, hubo un 79,5% de probabilidad de malignidad. Aun así, cuando el SUV_{máx} fue <2,5 existió un 9,5% de probabilidad de malignidad. Esta discrepancia creemos que pudiera explicarse en base a la elevada prevalencia de casos malignos en la otra serie estudiada. A este respecto debemos recordar que ciertos subtipos tumorales cursan con valores normales de SUV, como consecuencia de su peculiar metabolismo celular. Teniendo en cuenta lo anterior, Nomori y cols. (136), consideran que el SUV no resulta apropiado para la evaluación de nódulos pulmonares menores de 3 cm de diámetro que muestren captación débilmente positiva en la evaluación visual. Otros autores, más tajantes aún, han recomendado el empleo de la evaluación visual en lugar de la determinación del nivel del SUV en la valoración de malignidad de los NPS indeterminados (100,197).

En resumen, si bien en una primera aproximación pudiera pensarse que la evaluación objetiva de la PET basada en la cuantificación del SUV es más fiable que la subjetiva, existen trabajos publicados que indican que el método semicuantitativo no es claramente superior a la evaluación visual en la caracterización de los nódulos pulmonares, sobre todo en los de pequeño tamaño o en lesiones de bajo consumo glicídico (136,135,198).

Nosotros creemos que pudiera servir, no obstante, desde el punto de vista clínico, como herramienta complementaria a la evaluación visual.

5.1.2. Análisis del SUV_{máx} en relación a otras variables de estudio

5.1.2.1. Análisis del SUV_{máx} de acuerdo al tamaño del nódulo

En nuestra serie observamos una relación entre el tamaño nodular y el valor de SUV_{máx} en los NPS, de tal forma que, cuanto mayor es el diámetro del NPS el valor del SUV_{máx} es superior mientras que los nódulos de menor diámetro tienden a tener valores de SUV_{máx} inferiores. Hemos constatado una discreta correlación positiva entre la captación de FDG por los nódulos, determinada a través del SUV_{máx}, y su tamaño lesional ($r=0,298$), con valores de éste más bajos en lesiones de tamaño < 1 cm con una mediana de SUV_{máx} de 2,8 [0,9; 2,6 a 3,5] con respecto a los NPS > 1 cm, donde fue de 7,35 [8,3; 3,65 a 11,95] evidenciándose diferencias significativas, $p<0,01$.

Un aspecto interesante es que la mediana del SUV_{máx} de los nódulos de naturaleza benigna pasase de 2,95 [1,75; 1,9 a 3,65] en los de pequeño tamaño (< 1 cm) a 3,3 [2,6; 2,1 a

4,7] cuando fueron nódulos ≥ 1 cm, mientras que, en el caso de los malignos pasó de 2,8 [0; 2,8 a 2,8] en los nódulos subcentimétricos a 9,2 [7,8; 5,8 a 13,6] en los de tamaño superior. Este incremento en la mediana del valor del SUV_{máx}, mucho más destacado en este segundo grupo con respecto al primero, pudiera indicar la existencia de una relación más fuerte entre el valor del SUV_{máx} y el tamaño en el grupo de los nódulos pulmonares malignos que para el de los benignos, lo que pudiera explicarse por su propio metabolismo. En resumen, parece observarse que a medida que aumenta el tamaño del NPS se objetiva un incremento del valor de SUV_{máx}, sobre todo en el caso de las lesiones nodulares malignas.

Los NPS de tamaño subcentimétrico constituyen una situación especial. En general, no muestran unas características radiológicas específicas que permitan una orientación respecto a su naturaleza benigna o maligna (4) y representan un desafío para la PET. En éstos, nuestra técnica resulta poco fiable, debido al efecto de volumen parcial que resulta significativo para lesiones de menos de 2 cm (199), reduciendo la percepción de la captación e infraestimando la verdadera intensidad de ésta en la lesión (191). Las medidas relacionadas con su grado de captación pudieran verse afectadas, asimismo, con el movimiento durante la adquisición del estudio en estas pequeñas lesiones.

Son pocos los trabajos acerca del papel de la PET en su evaluación. Nomori y cols. (139) encontraron en sus estudios de evaluación en nódulos pulmonares benignos y malignos, que las lesiones de tamaño inferior a 1 cm de diámetro eran negativas en la FDG-PET independientemente de su histología o SUV_{máx}, observando, sin embargo, una sensibilidad del 79% y una especificidad del 65% en los NPS con tamaño de 1 a 3 cm. Contrariamente a los anteriores, Calcagni y cols. (200), comprobaron que esta técnica era capaz de caracterizar metabólicamente como malignos a nódulos menores de 1 cm debido a que la captación de FDG en éstos no sólo se relacionaba con el tamaño lesional, sino también, fuertemente con su biología, y que las alteraciones funcionales pueden preceder a las anomalías morfológicas. Esto explicaría por qué tumores que tengan una elevada actividad metabólica pudieran ser identificados en el estudio PET incluso cuando presentan un tamaño subcentimétrico (201).

En nuestro estudio, el 60,25% de los casos tenían un diámetro inferior a los 2 cm y 33 eran subcentimétricos (9,9%), de los cuales únicamente dos fueron finalmente de origen maligno. Uno de ellos, de 4 mm de diámetro, resultó ser un falso negativo de la prueba condicionado por una metástasis de adenocarcinoma (3%) y otro, con un tamaño aproximado de 8 mm cuyo diagnóstico anátomo-patológico final resultó compatible con adenocarcinoma pulmonar primario, fue ligeramente positivo tanto en la valoración visual como semicuantitativa (SUV_{máx}: 2,8).

En general, los datos publicados hasta el momento apoyan que, si bien el punto de corte SUV_{máx} de 2,5 es una herramienta útil en la evaluación de los nódulos pulmonares sólidos mayores de 1 cm, tiene un escaso valor o carece de él en la evaluación de los nódulos pulmonares de pequeño tamaño ($\leq 1,0$ cm) (202,139). Para aumentar la sensibilidad de la PET en la caracterización de estas lesiones existen trabajos que recomiendan reducir el límite de corte del SUV_{máx} por debajo de 2,5 (203). Por otro lado, las medidas de corrección del tamaño lesional pudieran ser también importantes en estos casos para obtener valores de SUV más precisos mejorando la capacidad diagnóstica (128), aunque los resultados publicados al respecto resultan discordantes (191). Nosotros creemos que, de forma general en la población

oncológica, especialmente en pacientes considerados de alto riesgo, la PET pudiera realizarse incluso cuando los nódulos fueran de tamaño subcentimétrico al existir la posibilidad de que esta técnica pudiera ofrecernos una caracterización más precoz de éstos. Ha de tenerse en cuenta, no obstante, a la hora de interpretar dichos resultados, que el límite de resolución espacial del aparato puede condicionar una disminución en la sensibilidad a la hora de evaluar estas lesiones pulmonares y que su valor de captación pudiera estar infraestimado.

Asimismo, se ha descrito una correlación positiva entre el tamaño lesional y la probabilidad de malignidad en las lesiones pulmonares. Estudios de despistaje de cáncer de pulmón han señalado que, en un NPS menor de 5 mm, la probabilidad de malignidad es inferior al 1% (204), mientras que un trabajo del grupo de Wahidi y cols. (48), demostró la presencia de enfermedad maligna en el 0-1% de los NPS <5 mm, del 33-64% en los nódulos con diámetro comprendido entre 1,1 y 2 cm y del 64-82% de los nódulos con un diámetro superior a los 2 cm. Estos resultados difieren de un reciente estudio de Crisci y cols. (4), en el que se constató un 49% de lesiones de naturaleza maligna y un 51% de benignas entre NPS de tamaño subcentimétrico estudiados.

Nosotros hemos comprobado que el tamaño fue significativamente superior, desde el punto de vista estadístico, en las lesiones malignas ($20,1 \pm 6,2$, rango: 26; 4-30) con respecto a las benignas ($15,4 \pm 6,2$, rango: 25,1; 4,9-30), $p < 0,01$. Del mismo modo, se constató un aumento de la probabilidad de malignidad en relación con el incremento del tamaño nodular, de tal manera que aumenta de 9,9% de los NPS de tamaño <1 cm al 90,1% mostrado por las lesiones de tamaño ≥ 1 cm ($p < 0,01$), observándose una relación positiva entre ambos parámetros, de tal forma que, a medida que aumenta el tamaño del NPS, se incrementa la probabilidad de malignidad.

5.1.2.2. Análisis del SUV_{máx} de acuerdo a la naturaleza del NPS

Otro de los parámetros que influyen, además del tamaño, en los valores del SUV_{máx}, es la naturaleza de la lesión. Ha sido ampliamente constatado que a mayor valor de SUV_{máx} más alta será la probabilidad de malignidad. Autores como Hübner y cols. (205) o Gupta y cols. (206), identificaron en sus trabajos una media de valores de SUV para lesiones benignas de 2,86 (0,51-10,8) y de 1,32 (0,4-2) respectivamente, siendo de 6,39 (2,56-16) y de 7,12 (2,18-11,12) para las malignas. Nosotros obtenemos resultados similares, observándose valores de SUV_{máx} significativamente mayores en las lesiones malignas respecto a las benignas, con una mediana de 9,2 [7,9; 5,7 a 13,6] vs 3,2 [2,5; 2,1 a 4,6] respectivamente, con significación estadística ($p < 0,01$).

Observamos también, de forma similar a las publicaciones previas, un solapamiento entre los valores medios de SUV_{máx} de ambos grupos $9,9 \pm 5,5$ (22,2; 1,2-23,4) vs $3,8 \pm 2,1$ (9,7; 0,96-10,7), $p < 0,01$, que pone de manifiesto el hecho que la FDG no constituye un marcador específico de malignidad, y pudimos comprobar que el nivel de captación de FDG en los pacientes con procesos inflamatorios/infecciosos confirmados histopatológicamente fue 4,2 [2,5; 2,8 a 5,3] muy similar o incluso superior al que pudieran presentar procesos ciertos malignos como el carcinoma bronquioloalveolar de 3,9 [5,25; 2,9 a 8,15]. Los resultados son, en principio, esperables, ya que estamos midiendo el metabolismo de la glucosa, que es inespecífico.

5.1.2.3. Análisis del SUV_{máx} de acuerdo al tipo histológico del NPS

En nuestra población, los tipos histológicos más frecuentes en los NPS originados por un carcinoma primario pulmonar correspondieron por orden de frecuencia a tres tipos: adenocarcinoma (56,7%) -de los cuales un 14,2% fueron bronquioloalveolares-, carcinoma epidermoide (20,8%) y carcinoma de células grandes y variantes (8,3%). Creemos que las diferencias halladas con respecto a las frecuencias en los tipos tumorales publicados en la literatura, donde la histología de carcinoma pulmonar más frecuente corresponde al carcinoma epidermoide (207), pudieran explicarse por las propias características de nuestra población. Así, tipos como el carcinoma epidermoide o de células grandes, de mayor agresividad, quizás debutarían más frecuentemente en estadios avanzados en las pruebas de imagen, por lo que se derivarían menos para la realización de estudio PET de caracterización, mientras que tipos tumorales como en el carcinoma bronquioloalveolar y otros subtipos de adenocarcinoma pudieran presentar una evolución más lenta que condicionaría que se visualizaran más frecuentemente como lesiones nodulares únicas en las pruebas de imagen de debut, siendo derivados por tanto con mayor frecuencia para la realización de un estudio PET con intención diagnóstica.

Numerosos trabajos han referido una relación entre la captación de FDG en el nódulo pulmonar (SUV_{máx}) y el tipo histológico en el caso de NPS de origen maligno (208,209).

En nuestro estudio, todos los casos de **carcinomas epidermoides** se mostraron intensamente positivos, presentando una captación de SUV_{máx} significativamente superior a la de los adenocarcinomas ($p < 0,01$), hecho ya constatado anteriormente en la literatura (210). En un estudio de Yi y cols. (211), referido al PET/TC, observaron una media de SUV_{máx} de $11,5 \pm 3,1$ en los carcinomas epidermoides frente $10,6 \pm 3,9$ en el adenocarcinoma. Brown y cols. (212), encontraron también una mayor captación de FDG y expresión de receptores GLUT-1 en los carcinomas epidermoides con respecto al adenocarcinoma. Una posible explicación viene dada por el trabajo de Geus-Oei y cols. (213), que sugiere que esta captación de FDG significativamente superior en los carcinomas epidermoides comparativamente con los adenocarcinomas y también los carcinomas de células grandes se relaciona con las diferencias en la expresión de los transportadores de glucosa (GLUT) existentes entre los diferentes subtipos.

Dentro del subgrupo de adenocarcinomas, el **carcinoma bronquioloalveolar** se caracterizó por mostrar un nivel de SUV_{máx} significativamente inferior ($3,9$ [$5,25$; $2,9$ a $8,15$]) con respecto a los demás tipos de CPNCP ($9,9$ [$7,8$; $6,7$ - $14,5$]), con significación estadística ($p < 0,01$). Estos hallazgos concuerdan con trabajos previos (201). Kim y cols. (214), relataron un valor de SUV significativamente menor en un grupo de 9 pacientes con CBA focal en comparación con 39 enfermos con otros tipos celulares de cáncer pulmonar. Posteriormente Aquino y cols. (208), corroboraron dichos resultados. Merece destacarse el hecho de que sólo el 24% de CBA y el 69% de adenocarcinomas con componente CBA muestran avidez por la FDG frente al 88% de otros tipos histológicos (215).

Como ya hemos señalado, la captación de FDG se correlaciona con la sobreexpresión de GLUT-1 y/o GLUT-3 en los CPNCP (120,216,213,217), por lo que una posible explicación es que las células malignas de este tipo tumoral expresen, comparativamente con las de otras neoplasias pulmonares primarias, una menor cantidad de la molécula transportadora de glucosa GLUT-1 (120). Por otro lado, es conocido que el CBA tiene un tiempo de duplicación

más largo y una más lenta proliferación que otros tipos de neoplasia pulmonar (218), que pudieran justificar, también, que presente valores de SUV significativamente menores con respecto a los de otros subtipos tumorales. Este comportamiento tiene una marcada repercusión desde el punto de vista clínico ya que pudiera, ocasionalmente, condicionar que simulase un proceso benigno.

En un trabajo publicado por nuestro grupo con la intención de profundizar en las diferencias biológicas entre los anteriores tipos tumorales (219) analizamos la expresión inmunohistoquímica de BCL-2, ciclinas (A, B1, D1, D2, D3), ciclooxygenasa 2 (COX-2), HIF-1 α , HIF2 α , p16, p21, p27, p53, p63, MIB-1 y EGFR por medio de la técnica de “tissue-arrays” en una población que incluía 21 carcinomas epidermoides y 17 adenocarcinomas en estadio I. Dicho estudio constató una mayor expresión de BCL-2 ($p=0,0257$), ciclina A ($p<0,01$), ciclina B1 ($p<0,01$), ciclina D2 ($p<0,01$), p21 ($p<0,01$), p53 ($p<0,01$), p63 ($p<0,01$), MIB-1 ($p<0,01$) y EGFR ($p=0,030$) en el grupo de carcinomas escamosos, mientras que, los adenocarcinomas, fueron más frecuentemente COX-2 positivos ($p=0,017$). Estas diferencias en el perfil biológico entre ambos subtipos tumorales con una mayor expresión de ciertos parámetros como el MIB-1, EGFR y ciclina B1, pudieran tener influencia en la presencia de valores de SUV $_{\text{máx}}$ superiores de los tumores epidermoides en la FDG-PET.

Los **carcinomas de células grandes** en nuestra población constituyeron un tipo relativamente infrecuente, por lo que no fueron estudiados de forma individualizada.

Nuestros resultados muestran, además, de forma similar a trabajos previos (220) que, en general, la captación en los nódulos malignos primarios resultó superior al SUV $_{\text{máx}}$ objetivado en las lesiones metastásicas, aunque sin significación estadística ($p=0,241$). Esta menor actividad en los NPS de origen metastásico pudiera explicarse, al menos parcialmente, por el menor diámetro mostrado por estas últimas o a la propia biología del tumor. En un trabajo publicado por Kaira y cols. (221), describieron resultados similares con una captación de FDG en los tumores pulmonares metastásicos menor que en el cáncer primario de pulmón. En este estudio relacionaron dicho grado de captación de FDG en los NPS metastásicos además de con el tamaño del tumor, también con la expresión de ciertos biomarcadores como la GLUT-1, HK-1, HIF-1 α y VEGF.

5.1.2.4. Análisis del SUV $_{\text{máx}}$ de acuerdo al grado tumoral del NPS

En el análisis visual de los NPS por adenocarcinoma pulmonar primario, evidenciamos que los tumores bien diferenciados resultaron ser intensamente positivos en 6 de 10 (60%), siendo dicha tasa marcadamente inferior en comparación con 21 de 24 enfermos con carcinomas moderadamente diferenciados (87,5%) y en 7 de 7 pacientes con adenocarcinomas pobremente diferenciados (100%), si bien esta diferencia entre grupos no resultó estadísticamente significativa ($p=0,085$). Se objetivaron también hallazgos similares al realizar el estudio semicuantitativo ($p=0,204$).

Otros trabajos han descrito un relativo mayor acúmulo de FDG en tumores pulmonares en base a su grado de diferenciación, de tal manera que lesiones de crecimiento rápido y/o escasamente diferenciadas (alto grado) presentan valores de SUV más altos, mientras que las lesiones de lento crecimiento o bien diferenciadas (bajo grado) presentan valores inferiores, pudiendo mostrar una ligera o incluso ausente captación en la valoración visual (116). Higashi

y cols. (138), han señalado que la capacidad para captar la glucosa radiomarcada por las células tumorales en el adenocarcinoma pulmonar se correlaciona y es inversamente proporcional al grado de diferenciación histológica del mismo.

En resumen, según nuestros resultados y, en línea con lo publicado, el carcinoma bronquioloalveolar y el adenocarcinoma bien diferenciado muestran, en general, una captación inferior a la de otros tipos tumorales de CPNCP.

5.1.2.5. Análisis del SUV_{máx} de acuerdo a la localización del NPS

Si bien existen trabajos que constatan una asociación entre la localización de la lesión nodular y los niveles de SUV_{máx}, con valores medios significativamente superiores en las lesiones centrales con respecto a las periféricas (220) debido, quizás, a un mayor flujo sanguíneo en las primeras, nosotros no lo hemos objetivado. En nuestro estudio no hubo diferencias en la captación de glucosa por parte de las lesiones nodulares pulmonares en función de su localización en el parénquima pulmonar siendo de 7,7 [7,6; 3,6 a 11,2] para las de localización periférica vs 7,0 [6,8; 3,9 a 10,7] en las centrales ($p=0,816$).

En relación a la supervivencia, nuestra población con NPS de origen benigno presentó, como es obvio, una supervivencia significativamente mayor en comparación con aquellos enfermos con lesiones de origen neoplásico ($p<0,01$). Aunque el análisis entre los tipos tumorales más prevalentes en nuestra población de NPS tumorales pulmonares malignos primarios no parece mostrar diferencias de significación estadística en cuanto a su pronóstico ($p=0,253$), como ya se había comprobado anteriormente en otras publicaciones (222), sí observamos que ciertos tipos de adenocarcinoma como el bronquioloalveolar muestran mejor pronóstico con respecto a otros tipos histológicos, confirmando nuevamente la literatura previa (223), con una mayor supervivencia y un intervalo libre de enfermedad más largo en relación al resto de CPNCP.

5.1.2.6. Análisis del SUV_{máx} de acuerdo a la supervivencia e intervalo libre de enfermedad

En nuestro grupo, aquellos pacientes con NPS debidos a patología neoplásica primaria que presentaron mayor captación de FDG se asociaron con una menor supervivencia ($59,4\pm5,5$ meses; IC95%: 48,6-70,2), mientras que aquellos otros con baja captación de FDG mostraron una supervivencia ligeramente más prolongada ($61,5\pm6,3$ meses; IC95%: 49,1-73,8), $p=0,023$. Este hallazgo concuerda con los resultados de algunos trabajos publicados que apuntan a una correlación entre el grado de captación de FDG en los NPS por carcinomas primarios de células no pequeñas con el crecimiento del tumor (187) y con su pronóstico (224,225). Recientes metaanálisis confirman el valor pronóstico del SUV en estos enfermos (226), siendo éste un factor independiente del estadio o el tamaño tumoral (227). Esta relación entre la captación de glucosa y el pronóstico sugiere que el PET traduce el comportamiento biológico del tumor en parámetros clínicamente detectables (228).

Han sido muy diversos los estudios que han sugerido la utilidad pronóstica del grado de captación de FDG en la PET en los enfermos diagnosticados de CPNCP (224,225,229,230) al constituir un buen marcador de agresividad tumoral (116) debido a que se relaciona más estrechamente con la proliferación celular, habiéndose asociado a factores como el Ki-67 y el antígeno nuclear (231,187), que con el grado de densidad celular en las lesiones tumorales (232). Así, los tumores cursan con una mayor captación, expresada a partir de un mayor nivel de SUV_{máx}, parecen ser más agresivos y tener un mayor potencial de proliferación (233). Esto justificaría que pacientes con un estudio PET positivo muestren un pronóstico significativamente peor que aquéllos con resultado negativo (230) y que pacientes con tumores que presentan elevada captación de FDG tengan un peor pronóstico que los que muestran SUV_{máx} más bajos. Existen publicaciones que afirman que una alta captación de radioglucosa identifica a individuos con neoplasias pulmonares en estadio precoz (Estadio IA) que presentan mayor riesgo de muerte tras la cirugía (234). Por ese mismo motivo, el valor del SUV se ha empleado también en estadios precoces del adenocarcinoma pulmonar como factor preoperatorio predictor de capacidad invasiva (235). Esto pudiera explicarnos por qué en ciertos subtipos de adenocarcinoma tales como el bronquioloalveolar y el adenocarcinoma con componente bronquioloalveolar que se caracterizan por mostrar en el estudio PET una menor captación con respecto a otros tipos tumorales pulmonares primarios han demostrado tener un mejor pronóstico -tras la cirugía- con una supervivencia global significativamente superior a los otros subtipos de adenocarcinomas con similar estadio clínico (20).

Nuestro análisis muestra además, que el SUV_{máx} en el nódulo tumoral pulmonar primario maligno fue un factor pronóstico significativo, no sólo para la supervivencia global, sino también en la supervivencia libre de enfermedad, que resultó significativamente inferior en los enfermos que presentaron mayor captación de FDG a nivel de la lesión en el estudio PET ($p < 0,01$).

Existen otros trabajos que demuestran, también, que la captación de FDG a nivel del tumor primario en el momento del diagnóstico en pacientes con CPNCP, se asocia con el intervalo de recurrencia de enfermedad (236,237,238). El valor del SUV se ha demostrado en publicaciones previas como un factor pronóstico independiente en relación con del intervalo libre de enfermedad de pacientes con CPNCP en estadios precoces (239). Este hecho pudiera resultar útil en la identificación de los pacientes en fase inicial que pudieran beneficiarse de una terapia más agresiva después de la resección quirúrgica (238). También se ha observado, que determinados tumores resistentes al tratamiento quimioterápico muestran una menor captación de radioglucosa, inversamente proporcional a la expresión de glucoproteína P (240) que constituye un importante factor de quimio-resistencia. Por todo ello, algunos autores propugnan que el valor de captación de FDG es más valioso que la expresión GLUT-1 o Ki-67 a la hora de predecir el pronóstico en pacientes con CPNCP resecado (241). Esto parece cumplirse particularmente en el grupo de los adenocarcinomas. Un reciente trabajo de Nakamura y cols. (242), se evidenció una estrecha relación entre los valores de captación en la PET de los subtipos histológicos del adenocarcinoma con el riesgo de recurrencia. Otro trabajo de Shimizu y cols. (233), puso de manifiesto un menor intervalo libre de enfermedad de los enfermos con adenocarcinoma que mostraron mayores valores de SUV_{máx} con respecto a aquellos con SUVs inferiores, mientras que esto no se cumplió en los enfermos con carcinoma epidermoide, reflejando así una importancia diferente del SUV_{máx} en ambos tipos tumorales.

Es interesante resaltar que, aun así, una captación incrementada de FDG en el tumor no siempre conlleva asociado necesariamente un peor pronóstico (243), lo que pudiera explicarse por un origen multifactorial en la captación de la radioglucosa por parte de las lesiones tumorales pulmonares, variable en función de la tasa de crecimiento mostrada por el tumor (187), la hipoxia regional, la concentración de GLUT-1 (244,212), etc.

Creemos que las pequeñas diferencias que pueden observarse entre los diferentes estudios pudieran ser debidas a una gran variabilidad en los valores umbral de SUV_{máx} utilizados en distintos centros, así como los diferentes protocolos empleados en el estudio PET y en las medidas del SUV_{máx}. Todo ello sugiere que, para una mejor comparación de resultados sería precisa una mejor estandarización de la técnica (126).

5.1.3. Análisis de las causas de los falsos positivos y negativos

Independientemente del método de análisis empleado (visual o semicuantitativo) del estudio PET se han constatado falsos positivos y falsos negativos.

5.1.3.1. Falsos positivos

En nuestra población, el porcentaje de falsos positivos fue del 34,8% (62 de 178) en la evaluación visual de la PET y del 25,3% (45 de 178) en el análisis semicuantitativo, $p=0,013$. En 19 y 14 de estos enfermos, respectivamente, se obtuvo comprobación histológica de benignidad y, en los restantes, el diagnóstico se realizó en base al diagnóstico microbiológico y al seguimiento evolutivo clínico-radiológico, sin disponer de un diagnóstico etiológico específico. Las enfermedades infecciosas granulomatosas fueron las responsables de la mayoría de los falsos positivos del estudio.

Generalmente, los falsos positivos son debidos a lesiones inflamatorias e infecciosas (245). Patologías tales como infecciones pulmonares (micobacterianas, bacterianas o fúngicas), inflamatorias como la granulomatosis (sarcoidosis o Enfermedad de Wegener), la fibrosis intersticial, enfermedades inflamatorias ocupacionales (silicoantracosis) así como la neumonía lipoidea, entre otras, pueden originar patrones de uni y/o multifocalidad con captación pulmonar de FDG elevada que dificultan la interpretación de las imágenes de la PET (246,247), ya que a menudo se solapan con las de los tumores de rápido crecimiento y tumores indiferenciados. En estas lesiones, la captación de FDG se ha atribuido a un aumento de la actividad de los macrófagos y granulocitos (247). Recientes estudios sugieren que la captación de FDG en el granuloma se correlaciona con la expresión del transportador de glucosa proteína de tipo 1 (GLUT-1) y de la hexoquinasa (HK-2), implicados también en el metabolismo de glucosa en las células malignas. Mamede y cols. (216), demostraron una mayor expresión de GLUT-1 y HK-2 en granulomas tuberculosos a la vez que existía una falta de expresión de ambas en lesiones inflamatorias no granulomatosas, de lo que deducen que estas proteínas pudieran jugar un papel importante en la captación de FDG en dichas lesiones.

Casi la mitad de los FP (41,9%) fueron debidos específicamente a enfermedad granulomatosa infecciosa (TBC), de éstos 7 con confirmación histológica (11,3%), 3 con confirmación microbiológica (4,8%) y 16 por estudio clínico-evolutivo (25,8%). Esta tasa de FP resulta similar al 5-28% referida en otros trabajos de la literatura (186). Creemos que esta

elevada tasa de falsos positivos pudieran obedecer a que Galicia representa un área de elevada prevalencia de tuberculosis. En nuestra Comunidad, se obtienen una de las tasas más altas de incidencia para esta enfermedad de toda España teniendo en cuenta los datos en proporción al número de habitantes, del 21,75% en el año 2013 (599 casos/383 de localización pulmonar), únicamente por detrás de Comunidades como Melilla y Ceuta y constituyendo, además, una de las de menor porcentaje de casos extranjeros (5%) (248).

Teniendo en cuenta únicamente aquellos pacientes con TBC en los que obtuvimos confirmación (histológica o microbiológica), encontramos que los NPS por enfermedad granulomatosa activa y algunos NPS malignos no presentan diferencias significativas en sus valores de SUV_{máx} que se sitúan, en general, por encima del punto de corte de 2,5 considerado para malignidad. Los granulomas en nuestro estudio presentaron un valor medio de SUV_{máx} ($3,5 \pm 1,6$) que fue similar al valor de SUV_{máx} ($4,2 \pm 2,2$) referido en estudios previos (249). Estos resultados parecen indicar que, distinguir entre NPS ocasionados por lesiones granulomatosas benignas de los NPS malignos en base al análisis semicuantitativo de los valores de SUV_{máx} en una región endémica para tuberculosis es difícil, ya que la precisión diagnóstica de la PET pudiera estar disminuida en esta población. En un reciente trabajo de Deppen y cols. (245), refieren una sensibilidad de la PET de un 92% y una especificidad únicamente del 40% en una población de estas características, lo que parece indicar que la eficacia de la FDG-PET para el diagnóstico de carcinoma pulmonar en estas regiones se presenta muy diferente al resto. En relación con lo anterior, Yen y cols. (250), al igual que otros autores (249), señalan también que, como consecuencia de los elevados porcentajes de FP en estas poblaciones, los resultados de esta prueba deben ser interpretados con cautela.

Creemos, a tenor de estos resultados, que el valor de SUV_{máx} de 2,5 como punto de corte para la discriminación de malignidad en el estudio FDG-PET de lesiones pulmonares solitarias en un área endémica para enfermedad granulomatosa con una alta incidencia de TBC, pudiera verse comprometido.

Otros autores opinan, además, que aunque la PET es una técnica sensible para diferenciar malignidad en las lesiones pulmonares, no resulta lo suficientemente específica, sobre todo, en caso de existencia de procesos inflamatorios (246,250), por lo que, en general, cuando la historia clínica del paciente, los síntomas o hallazgos radiológicos sugieran un posible proceso infeccioso, la realización de un estudio FDG-PET jugaría un papel menor debido a que es muy probable que un nódulo infeccioso sea positivo (123) pudiendo originar un FP y poner en marcha exploraciones complementarias invasivas que no carecen de riesgo. De ahí que sea precisa la toma de muestras de biopsia de tejidos que, actualmente, sigue considerándose el “gold standard” en el diagnóstico final del NPS.

Hay que tener también en cuenta que algunos tumores benignos como los hamartomas pueden manifestar igualmente en la PET una captación incrementada de FDG, originando un resultado falso positivo (192). Estos tumores constituyen el 8% de los nódulos pulmonares solitarios y el 75% de los nódulos benignos (251). Sus características en el estudio TC pudieran ser insuficientes a la hora de diferenciar benignidad vs malignidad en alrededor de un 30% de los casos, lo que haría preciso el empleo de otras técnicas para establecer su caracterización definitiva. Pueden objetivar cierto grado de crecimiento, pero con un tiempo de duplicación muy prolongado que oscila entre los 2 y 15 años (57).

Cuando evaluamos retrospectivamente los hallazgos de la FDG-PET en los 22 NPS tumorales benignos de esta naturaleza encontrados en la muestra (con diagnóstico final obtenido a través de estudio anátomo-patológico de la pieza quirúrgica o bien en base a las características mostradas en el TAC y su comportamiento durante el período de seguimiento), observamos que, en la valoración visual hubo 7 casos positivos (31,8%) presentando en su mayoría captación ligera, y uno con metabolismo moderado. Asimismo, en el estudio cuantitativo, tres de estas lesiones pulmonares resultaron falsos positivos de la PET (13,6%) al mostrar valores de SUV_{máx} por encima del punto de corte aceptado para malignidad.

5.1.3.2. Falsos negativos

Se han descrito tres causas principales de resultados falsamente negativos:

- **Hiper glucemia.**

La competencia en la captación de la FDG en situaciones de hiper glucemia concomitante representa una causa potencial de FN (252), siendo generalmente consecuencia de incrementos bruscos de los niveles de glucosa sérica en mayor medida que con la hiper glucemia mantenida. Por este motivo suele recomendarse, como parte del protocolo previo a la adquisición del estudio, que los pacientes se mantengan en ayunas al menos en las 6 h previas a la realización de la prueba. Aunque en general, los estudios realizados en los enfermos con hiper glucemia demuestran una mayor proporción de falsos negativos, en nuestra población, que incluyó a 41 diabéticos (tras exclusión de aquellos enfermos con niveles de glucemia sérica >200 mg/dl), cuatro con niveles de glucosa comprendida entre el punto de corte de normalidad y la cifra anterior, no se constató ningún falso negativo.

- **Lesiones tumorales de muy pequeño tamaño.**

Como ya describimos con anterioridad, es conocido que el tamaño tumoral es un factor importante que afecta a la precisión de la técnica en la identificación de la naturaleza de los NPS. Ello es debido a que la relación lineal entre la radiactividad medida través de la imagen y la verdaderamente concentrada en el tejido no se conserva para las estructuras pequeñas por el efecto de volumen parcial, ocasionando que ésta sea infraestimada (253). Por otro lado, los tumores de tamaño subcentimétrico pueden superar la capacidad de resolución espacial máxima de los equipos de PET (en torno a los 5-8 mm) (192), constituyendo una causa habitual de resultados falsamente negativos, además de uno de los retos más importantes que tiene actualmente nuestra técnica. Si bien se ha propuesto llevar a cabo una corrección del efecto de volumen parcial con la finalidad de superar esta limitación (128), en la práctica clínica habitual dicho procedimiento resulta excesivamente complejo y de escasa utilidad.

En la literatura, la tasa de FN de la PET para este tipo de lesiones de tamaño subcentimétrico no está bien definida, aunque es probable que sea del 15-20% (254). En nuestro estudio, sólo encontramos un paciente con un nódulo subcentimétrico que mostró un resultado falso negativo en la PET tanto en la valoración visual como en base al valor de SUV_{máx}, lo que representa un 3%.

- **Tumores malignos que cursan con escaso consumo glicídico.**

El estudio FDG-PET también presenta manifiestas limitaciones en el caso del adenocarcinoma bronquioloalveolar y los tumores carcinoides primarios de pulmón que expresan comúnmente una menor avidéz por este radiotrazador, como ha sido descrito ampliamente en la literatura (255,214,137,138). Se han referido falsos negativos en estos tipos tumorales hasta en un 40% de los casos (256,201).

En nuestra casuística, analizando globalmente todos los enfermos que presentaban este tipo de lesiones, únicamente hemos encontrado 4 resultados falsos negativos para adenocarcinomas bronquioloalveolares y otro correspondiente a un caso de tumor carcinóide, que correspondió al 23,5% y el 16,7%, respectivamente.

El carcinoma bronquioloalveolar (CBA), es un subtipo de carcinoma pulmonar poco frecuente, variante del adenocarcinoma, que cursa sin invasión pleural, estromal o vascular (255). Su forma pura, que carece de componentes invasivos, representa aproximadamente un 3-4% de todos los cánceres de pulmón, mientras el adenocarcinoma con componente CBA resulta mucho más común (257). Se divide en dos entidades clínicas: solitaria o focal y difusa (258), presentando la primera un mejor pronóstico, así como en tres subtipos: no mucinoso, mucinoso y tipo mixto.

Es conocido que la forma localizada de este tipo tumoral constituye una rara excepción a la captación elevada de FDG en lesiones tumorales de naturaleza maligna (138,201). Aunque puede mostrar captación positiva en la PET, como ya hemos referido, generalmente sus valores de SUV son inferiores a los de otros carcinomas pulmonares de células no pequeñas (259,214), lo que pudiera relacionarse con un prolongado tiempo de duplicación y un ritmo más lento de proliferación con respecto a otros tipos de neoplasias pulmonares (218). Dado que la captación de FDG está vinculada con la proliferación celular en lugar de con la densidad celular en el CPCNP, el lento ritmo de proliferación mostrado por el CBA focal pudiera explicar el elevado porcentaje de estos enfermos que muestran una escasa o nula captación de FDG en la PET (138,201,214), especialmente en aquellas variantes con patrón de crecimiento 100% bronquioloalveolar, focales, bien diferenciadas y mucinosas, donde la baja celularidad y la elevada proporción de mucina contenida han sido descritas como la causa de esa baja actividad metabólica (260).

En la literatura, de forma general, se describe que son falsamente negativos para la PET alrededor del 40% de los enfermos con BCA (256) o adenocarcinoma in situ. Yap y cols. (261), encontraron que la PET presentó una sensibilidad de 33% en la caracterización de 6 lesiones CBA puras frente a una sensibilidad del 89% para los adenocarcinomas que presentaban hasta un 75% de componente bronquioloalveolar. En ese estudio, la PET fue negativa en el 67% de los tumores con patrón CBA puro con componente no invasivo. En la misma línea, estudios publicados por Higashi y cols. (138), describieron una serie de 7 pacientes con CBA focal en los que el estudio PET fue negativo en un 57% de los casos. Sun y cols. (262), objetivaron que la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN del estudio PET en los pacientes con adenocarcinoma con CBA fue 68,8%, 86,2%, 42,3% y 94,9% respectivamente, por lo que la evaluación visual en este tipo de enfermos tendría en la práctica clínica rutinaria un poder discriminador muy bajo. Además, teniendo en cuenta lo anterior el grupo de Chun y cols. (263), concluye que un umbral de SUV_{máx} de 2,5 que

habitualmente es útil en los NPS, parece no serlo en NPS con GGO (forma de manifestación radiológica habitual de estos tumores), donde presenta una sensibilidad y especificidad del 10 y 20% frente al 90 y 71% presentada los NPS sólidos. Un trabajo publicado por Heyneman y cols. (201), confirmó nuevamente una baja sensibilidad en estos pacientes (38%) y un elevado porcentaje de falsos negativos (hasta un 62%) en la PET de enfermos con formas focales de CBA a diferencia de las formas multifocales, en las que la técnica parece ser altamente sensible (86%).

En nuestra evaluación encontramos 4 de 17 resultados falsamente negativos (23,5%) por este motivo. Un enfermo con adenocarcinoma bronquioloalveolar manifestó ausencia de captación en la evaluación visual y otros tres mostraron captación de intensidad ligera. Todos ellos manifestaron un SUV_{máx} por debajo del umbral de malignidad y fueron, por tanto, falsos negativos en la valoración semicuantitativa de nuestro estudio.

Por todo lo anteriormente comentado y en base a los resultados encontrados en nuestra población, aconsejamos, siguiendo las recomendaciones de Heyneman y cols. (201), que los pacientes en los cuales la TC sugiera una forma focal de CBA deberían someterse a PAAF o bien a seguimiento radiológico estrecho para determinar el crecimiento o bien la resolución de la lesión a pesar de un resultado eventualmente negativo en el estudio PET. El papel de la PET en el estudio y estadificación de estos pacientes hoy en día sigue sin estar totalmente determinado, sobre todo, teniendo en cuenta que trabajos recientes demuestran que el estudio PET no muestra una clara ventaja en el estadiaje del cáncer de pulmón con patrón predominante de GGO dada su baja incidencia de metástasis ganglionares y a distancia (215).

En el año 2011 se estableció una nueva clasificación internacional para el adenocarcinoma pulmonar (264), en la cual el término carcinoma bronquioloalveolar y los subtipos mixtos de adenocarcinoma dejaron de emplearse, a la vez que se introdujeron nuevos conceptos como el adenocarcinoma in situ (AIS) – que corresponde con el previo BCA- y el adenocarcinoma mínimamente invasivo (MIA). Los adenocarcinomas invasivos pasaron a clasificarse en función de su patrón predominante como: lepidico (anteriormente formado por la mayoría de tumores de subtipos mixtos con BCA no mucinoso), acinar, papilar y patrones sólidos, incluyendo como nuevo subtipo histológico el micropapilar. Las variantes incluyen el adenocarcinoma invasivo mucinoso (antiguamente denominado BCA mucinoso), coloide, fetal y adenocarcinoma entérico. Quizás, separando los distintos subtipos podamos obtener mejores resultados con la PET.

Por otro lado, los **carcinoides pulmonares**, son tumores neuroendocrinos derivados del sistema APUD con un alto grado de diferenciación que condiciona que capten menos glucosa marcada que otras neoplasias malignas y dificulta su detección mediante PET, siendo a menudo negativos con esta técnica, sobre todo la variedad típica (137). En nuestra casuística, sólo un caso de los 6 NPS por carcinoides pulmonares existentes, fue considerado como benigno, por lo tanto falso negativo, en base a criterios cuantitativos de la captación de FDG, lo que representa el 16,7% de ese tipo tumoral, y como posiblemente benigno desde el punto de vista visual.

Los falsos negativos pueden deberse, asimismo, a limitaciones inherentes a nuestra prueba derivadas de la adquisición de las imágenes como consecuencia de los movimientos respiratorios que pudieran artefactar la evaluación de las lesiones, sobre todo las de pequeño tamaño y situadas en la proximidad del diafragma, o bien ser consecuencia de parámetros técnicos relacionados con la reconstrucción del estudio y la metodología empleada. El punto óptimo de corte en el estudio visual y en la determinación del valor umbral del SUV_{máx} para diferenciar entre lesiones benignas y malignas en el análisis cuantitativo debiera ser determinado individualmente en cada centro en función de su equipo detector.

En resumen, la tasa de falsos negativos de la PET encontrados en el presente estudio fue de 3,8% en la valoración visual y 9% en la semicuantitativa, encontrándose asociados a un pequeño tamaño lesional (subcentimétrico), ciertas estirpes tumorales como los carcinomas bronquioloalveolares, tumores carcinoides, adenocarcinomas con bajo grado de diferenciación así como con una metástasis de carcinoma de células renales.

Ha de tenerse en cuenta que un resultado falsamente negativo en la PET de un NPS indeterminado representa, posiblemente, un problema mayor que un resultado falso positivo ya que puede condicionar que se deje de aplicar tratamiento a un proceso oncológico maligno que se encuentre en estadio potencialmente curable. Resulta pues imprescindible, que los resultados sean interpretados de acuerdo a las características individuales de cada enfermo, no pudiendo generalizarse la afirmación de que un resultado negativo en el estudio PET sea sinónimo de benignidad y posibilitar por ello siempre un manejo conservador. Como asevera Rodeño y cols. (22), en las decisiones sobre el manejo de un NPS, la probabilidad de malignidad del nódulo previa a la ejecución de la PET constituyen un predictor de gran valor, de tal forma que el resultado de esa prueba debiera interpretarse de manera diferente en función de dicha probabilidad.

5.2. RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA

Al revisar la literatura, en función del artículo consultado, la sensibilidad y la especificidad de la PET para diferenciar malignidad en los NPS indeterminados resultan ampliamente variables, posiblemente debido a los diferentes diseños metodológicos empleados. Mientras existen autores que defienden la FDG-PET como un método diagnóstico de elevada sensibilidad y aceptable especificidad en la caracterización de lesiones nodulares pulmonares (206,192,189) existen, sin embargo, otros autores consideran que no resulta suficientemente específica, debido a un elevado número de falsos positivos condicionados, fundamentalmente, por la existencia de procesos inflamatorios benignos (250,246).

En uno de los primeros trabajos publicados al respecto por Dewan y cols. (265), la sensibilidad y especificidad de la PET demostró ser muy elevada, 95% y 80% respectivamente, con un valor predictivo positivo (VPP) del 90% y un valor predictivo negativo (VPN) del 89%. Este mismo autor referiría en otro trabajo publicado en el año 1997, una sensibilidad en torno al 95%, con una especificidad del 85-87% y un elevado VPP y VPN (124). En otro estudio publicado por el grupo de Gupta y cols. (28), la PET demostró tener una sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo del 93%, 88% y 92% respectivamente, para la detección de malignidad en los nódulos pulmonares solitarios indeterminados. Lowe y cols. (123), estudiaron también la capacidad de la PET para la evaluación del NPS empleando como punto de corte para malignidad niveles de SUV de 2,5.

Esta técnica presentó una sensibilidad del 92% para la detección de los nódulos malignos y una especificidad del 90%. El análisis visual mostró una sensibilidad ligeramente superior, pero no estadísticamente significativa, del 98% y una especificidad del 69%.

Trabajos más recientes refieren cifras de especificidad inferiores. Así, en un estudio del grupo de Nomori y cols (139) constataron una sensibilidad del 79% y una especificidad del 65% en la valoración de NPS de 1 a 3 cm de diámetro. Christensen y cols. (266), en un estudio mediante PET de 42 nódulos pulmonares con un diámetro superior a los 7 mm, describieron una sensibilidad del 96%, especificidad del 76%, VPP del 86 % y VPN del 93%, respectivamente. Asimismo, Hashimoto y cols. (198), en otro trabajo en ese mismo año de NPS sólidos de entre 7 y 36 mm describieron una sensibilidad del 100%, una especificidad del 63%, y un VPP y VPN del 62 y 100%, respectivamente.

Dada la gran cantidad de estudios publicados al respecto y para obviar su variabilidad en los resultados, es importante tener en cuenta los resultados aportados por los metaanálisis. En el publicado por Gould y cols. (189), que incluyó 40 trabajos en los que se reunían 1.474 pacientes con lesiones pulmonares focales (incluyendo NPS y masas), se establecieron unos valores de alta sensibilidad del 96,8% y una aceptable especificidad del 77,8% en la determinación de malignidad de estas lesiones. Otra revisión posterior de estos mismos autores realizada en el año 2007, reveló una sensibilidad de 80 % a 100 % y una especificidad de 40 % a 100% (185). Más recientemente, Rohren y cols. (267), publicaron otro metaanálisis empleando el criterio visual y semicuantitativo en la evaluación del NPS mediante PET, encontrando para esta técnica una sensibilidad del 95% y una especificidad del 80% para malignidad. Otro estudio de Vansteenkiste y cols. (268), que incluyó 12 estudios con 624 pacientes demostró una sensibilidad del 96%, especificidad del 79%. Finalmente, en un metaanálisis realizado en nuestro país con 1349 pacientes, se objetivó una calidad científica deficiente en la mayoría de los estudios que evalúan la PET en el diagnóstico del NPS mostrando, en su mayoría, una sobrevaloración de la capacidad diagnóstica condicionada por un sesgo de selección resultante de una elevada prevalencia de malignidad en dichos estudios (269). En él se ponen de manifiesto sensibilidades menores, incluso por debajo del 80%, siendo el rango de especificidad más amplio, oscilando entre el 52 al 90%. Así pues, es posible que la sensibilidad y especificidad existentes en muchos de los estudios anteriores hayan sido sobreestimadas debido a una elevada prevalencia de malignidad en la población objeto de estudio.

En general, se ha visto que la detección de la avidéz por la FDG en el análisis visual parece presentar una significativa mayor sensibilidad que en el análisis semicuantitativo (270) al igual que en nuestro trabajo. En la mayoría de las publicaciones, la sensibilidad tiende a ser mayor que la especificidad debido al elevado número de patologías que pueden simular en la PET un cáncer pulmonar y producir un resultado falsamente positivo. A su vez, cuando empleamos el método semicuantitativo, se incrementa la especificidad al igual que en otros estudios publicados (123), con una disminución de la sensibilidad y la eficiencia diagnóstica. Mientras la sensibilidad vendrá dada en función de la actividad metabólica del tumor, su volumen, actividad metabólica de la reacción inflamatoria asociada, del contraste entre la actividad del tumor y del tejido sano, así como por la resolución espacial de la máquina empleada (271), la especificidad variará en función de la prevalencia de procesos no neoplásicos que cursen con incremento de la captación de FDG.

En nuestros resultados, el rendimiento del estudio PET resulta concordante con la literatura previa. Muestra una sensibilidad similar a los valores anteriormente publicados oscilando entre el 96,1% de la evaluación visual y el 91% de la semicuantitativa, con una especificidad que varía entre el 65,2 % en el análisis subjetivo y el 74,7 % en la valoración cuantitativa. La razón principal de la baja especificidad en nuestro estudio creemos que puede deberse como comentamos con anterioridad, al menos en parte, a un elevado porcentaje de falsos positivos atribuible a la gran prevalencia de enfermedades granulomatosas en nuestro medio, hecho similar al ya reportado anteriormente en otras publicaciones (272).

El VPP y VPN en el análisis visual fue de 70,7% y 95,1% respectivamente. La importancia del elevado VPN radica fundamentalmente en su capacidad para descartar malignidad cuando el resultado del estudio es negativo. En ese caso, la posibilidad de malignidad es muy baja, lo que la descarta casi por completo. Sin embargo, si el resultado de esta prueba es positivo, dado el elevado número de FP, debería ser confirmado histológicamente. Esto hace que la realización de nuestra prueba resulte interesante principalmente en el manejo de los NPS con baja o intermedia probabilidad pretest de malignidad, en los que un resultado negativo del estudio descarta casi por completo su origen tumoral evitando la realización de procedimientos diagnósticos agresivos innecesarios en paciente con nódulos benignos (273), reduce costes diagnósticos y evita al paciente la morbilidad asociada.

5.3. CURVA ROC

Los hallazgos objetivados en nuestro análisis muestran que el punto de corte con el cual el área bajo la curva ROC en nuestra población es máxima ($SUV_{m\acute{a}x}=4,8$) resulta superior al punto de corte aceptado habitualmente empleando un $SUV_{m\acute{a}x}=2,5$. Empleando como umbral dicho valor obtenido, la sensibilidad es menor (80% vs 91%), sin embargo, la especificidad resulta superior (79,4% vs 74,7%). En una patología en la que lo que nos interesa es detectar el mayor número posible de pacientes realmente enfermos, a la vez que evitar los falsos negativos, no consideramos conveniente el empleo de este punto de corte teórico, estimando vigente el uso clínico del punto de corte de $SUV_{m\acute{a}x}$ de 2,5 considerado ampliamente en la bibliografía.

Nuestros resultados apoyan la creciente certidumbre de que el uso de puntos de corte de $SUV_{m\acute{a}x}$ para diferenciar las lesiones malignas de las benignas resulta poco realista y que, el empleo del valor umbral de $SUV_{m\acute{a}x}$ de 2,5 como discriminador de malignidad en la lesión, tampoco se debe aceptar como totalmente definitivo. Debe tenerse en cuenta que el SUV se ve afectado por un gran número de factores difíciles de controlar y especificar, que pueden determinar como resultado que el $SUV_{m\acute{a}x}$ en un NPS no refleje su verdadera naturaleza (274). Entre estos se incluyen la cantidad de grasa corporal, el nivel de glucemia en ayunas, la captación de FDG entre el tiempo de inyección del radiotrazador y la adquisición de la exploración, la cantidad de radiofármaco absorbida por la grasa parda así como posibles extravasaciones del trazador, entre otros.

En base a la evidencia previamente descrita, creemos que no es posible determinar un único punto de corte o valor umbral de $SUV_{m\acute{a}x}$ definitivo.

5.4. PAPEL DEL ESTUDIO PET EN EL ALGORITMO DIAGNÓSTICO

Según la bibliografía actual, en los NPS con alta probabilidad de malignidad la realización de PET tiene una rentabilidad limitada, mientras que en los enfermos con intermedia-baja o baja probabilidad tiene un alto rendimiento, ya que aquellos con resultado negativo se manejan de forma conservadora mientras que los positivos se derivarán para realización de biopsia o intervención (22).

De acuerdo a los resultados obtenidos, en nuestra población un elevado porcentaje de pacientes con riesgo intermedio-bajo de malignidad y resultado positivo en la PET, presentaron un NPS maligno en el seguimiento (60,7%). Por otro lado, si la probabilidad del test era intermedia-baja y el estudio FDG-PET no mostró captación significativa patológica en la lesión pulmonar, únicamente el 4,3% resultaron tener un diagnóstico definitivo maligno.

En la práctica clínica habitual en nuestro medio, la PET es una prueba solicitada ya desde el inicio del estudio de la lesión nodular en el marco del grupo multidisciplinar de trabajo de la vía rápida de pulmón establecida para el estudio de esta patología. En el caso de lesiones de baja o intermedia probabilidad, es realizada para excluir malignidad y evitar la realización de estudios complementarios adicionales innecesarios y, en el caso de lesiones de elevada probabilidad de malignidad, para adelantar una posible estadificación tumoral que agilice el manejo del enfermo y su derivación a los servicios pertinentes con el fin de confirmar histológicamente la lesión y comenzar el tratamiento oportuno.

5.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestra principal limitación vino dada por el diseño retrospectivo del estudio. Por un lado fue preciso revisar las historias de 628 enfermos que constaban como NPS a estudio en la solicitud de la prueba, para finalmente seleccionar nuestra muestra de 334 enfermos, ya que cualquier lesión focal pulmonar única o múltiple, neoplásica o no, fue solicitada bajo dicho criterio. Este modelo introduce además inevitablemente un sesgo inherente que puede no haber sido totalmente eliminado como consecuencia de una restricción en la obtención/recuperación de la totalidad de los datos de las variables estudiadas en algunos de los enfermos.

Al igual que en otros trabajos que evalúan la PET, nuestra población de pacientes con un nódulo pulmonar indeterminado a estudio fue seleccionada, ya que esta prueba se solicitó fundamentalmente en aquellos casos con mayor probabilidad de tener una lesión maligna. No hemos excluido a los pacientes con procesos neoplásicos sincrónicos, ni tampoco a aquellos con antecedentes de neoplasia (reciente o remota) lo que pudiera condicionar el elevado número de tumores confirmados que quizás hubiese influenciado los resultados finales. Aun así, la prevalencia de malignidad en nuestra población fue del 46,7%, inferior a la reportada típicamente en otros estudios previos de caracterización del NPS.

No se han incluido los casos de NPS diagnosticados y tratados en la medicina privada y/o centros concertados durante ese período, por no tener contacto asistencial con nuestro hospital y por tanto, no habernos sido remitidos para estudio. Resulta poco probable que el número de casos potencialmente perdidos debido a la asistencia privada supongan un cambio relevante en estos resultados.

Evidenciamos también dificultades en la interpretación de la exploración, ya que no todos los estudios fueron categóricamente informados como definitivamente positivos o definitivamente negativos. Para superar esta limitación, referimos nuestros resultados en base a la categorización de la intensidad de la captación del NPS objetivada en la evaluación visual la prueba y, dado que puede existir un sesgo en el proceso de análisis visual y que no disponemos de un análisis de variabilidad intra e interobservador, hemos establecido también la relación entre variables empleando el parámetro objetivo del SUV_{máx} obtenido en el estudio semicuantitativo. Para ello hemos empleado el valor umbral de SUV_{máx} de 2,5 comúnmente utilizado como punto de corte de malignidad, aunque ocasionalmente ha sido cuestionado en la literatura por no ser suficientemente específico para englobar todos los casos malignos.

Otra limitación viene dada por el análisis semicuantitativo de la PET en aquellos casos en los cuales la evaluación visual de la prueba fue negativa, ya que en cierto número de enfermos en esta situación con estudios realizados e interpretados en una época anterior al empleo generalizado del valor umbral del SUV_{máx}, se asumió la negatividad del estudio, no llevándose a cabo la determinación posterior de dicho valor y excluyéndose a efectos prácticos de la valoración en posteriores análisis. Asimismo, en los casos en los que la zona de la lesión fue imposible de determinar en el análisis visual, el trazado de la ROI se realizó en el lugar aproximado de correspondencia topográfica con el nódulo en las imágenes de los cortes tomográficos. Esto pudiera haber producido cierto grado de imprecisión en la determinación del SUV_{máx} (potencialmente evitable con los nuevos aparatos que constan de atenuación por TC integrada). Todo lo anterior pudiera condicionar que nuestros valores de SUV_{máx}, tras la exclusión de dichos enfermos con una nula o muy escasa captación en el NPS, estén ligeramente sobreestimados. Para intentar compensarlo, llevamos a cabo también la valoración de los pacientes mediante el empleo dos subgrupos; uno con un SUV_{máx} < 2,5 en el que, en principio, estarían comprendidos los anteriores enfermos y otro que incluyó los NPS que presentaron un SUV_{máx} ≥ 2,5, realizándose el análisis entre ambos. Los resultados fueron superponibles en ambos casos.

Por otro lado, para la determinación del SUV_{máx} hemos empleado el cálculo convencional, método habitualmente usado en la práctica clínica cotidiana. No hemos realizado corrección del volumen parcial o según el cálculo de los niveles de glucosa que se refieren habitualmente en la literatura, fundamentalmente en contextos teóricos. Aun así, consideramos que la homogeneidad en las condiciones de realización de nuestras pruebas otorga significado a los resultados del estudio.

No descartamos enfermos en los que no se dispusiera de un estudio anátomo-patológico de la lesión, sino que lo suplimos con una prolongada vigilancia clínico-radiológica posterior que permitiera determinar de forma fiable su evolución. Si bien asumimos que aquellos nódulos que no crecieron durante un período de tiempo superior a dos años serían de origen benigno, dicho período fue sido muy superior al objetivado en otros estudios similares publicados en la literatura. La proporción de enfermos en los que no dispusimos de comprobación histológica de malignidad, aunque pudiera representar otra limitación, sobre todo en relación a los procesos tumorales de lento crecimiento, consideramos que está superada por el prolongado período de seguimiento referido anteriormente que hemos realizado a estos enfermos.

Otro de los problemas encontrados es la frecuente heterogeneidad en el diagnóstico histológico, fundamentalmente relacionada con los adenocarcinomas, en donde es común la mezcla de subtipos histológicos. Los criterios de clasificación del carcinoma bronquioloalveolar han sido modificados en los últimos años por la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC), la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS), que recientemente han publicado una nueva guía para la caracterización de los nódulos subsólidos que representan con frecuencia el espectro histológico de los adenocarcinomas, de modo que la definición actual es más restringida que la empleada por los patólogos anteriormente.

Nuestro estudio presenta, no obstante, como puntos fuertes a tener en consideración los siguientes:

- * Un gran tamaño muestral (muy superior a los de otras series publicadas sobre este tema) y una amplia distribución geográfica presentada por los enfermos, por lo cual consideramos generalizables los resultados obtenidos.
- * También creemos importante la rigidez empleada en los criterios de inclusión al estudio, donde se excluían específicamente a aquellos enfermos con reciente diagnóstico de neoplasia pulmonar cuyo PET tuviera como intención completar la estadificación previa a tratamiento.
- * Se ha constatado una adecuada homogeneidad en las condiciones de realización de la prueba en todos los enfermos que se reflejaría, por lo tanto, en los posteriores resultados obtenidos.
- * El diseño empleado nos permitió la obtención de un diagnóstico definitivo de las lesiones.
- * Finalmente, el estudio se centra, además, en un rango de tamaño nodular que más frecuentemente presenta un dilema en su manejo por parte de los clínicos (4-30 mm). En general, las lesiones pulmonares de tamaños inferiores suelen seguirse mediante vigilancia radiológica (sobre todo en enfermos de bajo riesgo clínico) ya que su probabilidad de malignidad es muy baja, mientras que en los nódulos de tamaño superior a los 30 mm la probabilidad de malignidad es muy elevada y comienzan a ser estudiados ya en base a otros protocolos y recomendaciones.

5.6. ESTRATEGIAS PARA INCREMENTAR LA RENTABILIDAD DIAGNÓSTICA

El objetivo actual de la PET pasa por desarrollar nuevas estrategias en un intento por mejorar la rentabilidad de esta técnica en el estudio de caracterización de los nódulos pulmonares.

Ésta podría incrementarse con el empleo del **cálculo de la probabilidad de malignidad del nódulo** mediante modelos de predicción clínica de forma previa a la ejecución del estudio. En este sentido, los modelos de Mayo y Brock han demostrado una buena precisión para determinar la probabilidad de malignidad en nódulos detectados en la TC (275). Por otro lado, la validación de los modelos de manejo del NPS que integran simultáneamente la

probabilidad pretest y el empleo de la FDG-PET como el de Herder y cols. (100), también ayudarían a mejorar la rentabilidad diagnóstica.

Basándose en un estudio de Zhuang y cols. (276), en el que se demostró que los tumores malignos presentan una captación de FDG que aumenta con el paso del tiempo a diferencia de las patologías benignas, se trató de emplear esta diferencia para disminuir la tasa de falsos positivos observados en la PET. Así, algunos estudios han demostrado la utilidad de la adquisición de un **examen PET tardío** para mejorar la precisión (277), especialmente en aquellos NPS con un SUV <2,5 en la fase precoz (278,279) -con la excepción de aquellas regiones geográficas en las que las enfermedades granulomatosas sean prevalentes (280,281)-. Además, aunque parece mostrarse útil en el grupo de pacientes que presentan NPS sólidos no así en aquellos con GGO (282). Su uso generalizado todavía es discutible (283) dados los resultados contradictorios existentes en las diferentes publicaciones.

Con el fin de realizar una **corrección de la infravaloración del SUV_{máx} que pueden producir situaciones de hiperglucemia** se han investigado fórmulas para ajustar el valor de dicho parámetro en relación a la cifra de glucosa sérica del enfermo. Este método ha conseguido incrementar ligeramente la reproducibilidad de esta técnica (284,109). Asimismo se han empleado fórmulas de corrección en relación a diferentes variables que pudieran influenciar en la captación de FDG, que no son empleadas de forma habitual en la práctica clínica.

5.6. 1. Desarrollo de la tecnología PET

Sin embargo, la estrategia más valiosa desde el punto de vista diagnóstico en el momento actual, consiste en combinar las imágenes obtenidas mediante la PET con las proporcionadas por la TC torácica (**PET-TC**) a través del empleo de equipos híbridos que permitan llevar a cabo ambos estudios de forma simultánea. La introducción de la PET-TC al ámbito clínico a comienzos de 2001 (285) ha dado como resultado una mayor precisión en la caracterización de los nódulos pulmonares, si bien actualmente sigue sin poder reemplazar al “gold standard” del diagnóstico tisular. Combinando las dos técnicas obtenemos un registro metabólico y anatómico de las lesiones en una única exploración manteniendo al paciente en una posición superponible en ambos estudios, lo que posibilita encontrar con mayor exactitud la localización anatómica de la hipercaptación identificada en la PET. Mejora también la especificidad, al evitar FP así como un porcentaje no despreciable de FN al permitir evaluar dirigidamente la lesión visualizada en el estudio tomográfico, minimizando, además, los tiempos de adquisición.

La experiencia con estos equipos en el estudio de NPS demuestra un incremento de la exactitud en la interpretación del estudio, no sólo superior a la TC o a la PET aisladamente, sino que también resulta superior a una interpretación de lecturas separadas de ambas exploraciones (197), sobre todo para poder distinguir algunas lesiones de la captación fisiológica normal del radiotrazador (286). Demuestra mejorar la resolución espacial, la estadificación tumoral, la eventual infiltración de estructuras mediastínicas, facilita la localización y la determinación de la extensión lesional (287,271), aunque continúa presentando como limitación la evaluación de nódulos pulmonares de pequeño tamaño.

Los modelos más nuevos de escáneres PET equipados con la **tecnología de tiempo de vuelo** pudieran ayudar también a una caracterización más precisa del nódulo pulmonar, reduciendo el número de falsos positivos y negativos (288).

Asimismo, el empleo de nuevos equipos tecnológicos que obvian los movimientos respiratorios por estar dotados de **protocolos de sincronización respiratoria** resultarían de especial utilidad, sobre todo, en la evaluación de los NPS de pequeño tamaño (289).

5.6.1.1. Nuevos radiofármacos

Finalmente, otra posible forma de incrementar la eficacia de nuestra prueba implicaría la investigación y desarrollo de nuevos radiotrazadores PET que pudieran tener mejor sensibilidad y especificidad a la hora de discriminar nódulos pulmonares en función de su naturaleza.

La **^{18}F -fluorotimidina** (^{18}F -FLT) (290,291) ha sido investigada para su empleo en el diagnóstico del cáncer de pulmón y pudiera, potencialmente, ser utilizada para incrementar la especificidad de la PET en la evaluación de lesiones nodulares malignas (202) realizándola tras el estudio con ^{18}F -FDG. Este radiotrazador es un marcador de proliferación celular que se retiene en los tejidos proliferativos a través de la enzima timidina quinasa que fosforila el FLT a FLT-fosfato, el cual queda atrapado en el interior de las células tumorales mientras que no se acumula en el tejido inflamatorio. En comparación con la FDG presenta un papel limitado, ya que no provee mayor información en la estadificación/reestadificación del carcinoma pulmonar (291) ni en la caracterización de los nódulos pulmonares. Sin embargo, en un futuro pudiera ser empleada en la evaluación de la respuesta temprana al tratamiento oncológico de los carcinomas de pulmón dada la correlación objetivada entre la captación de este radiofármaco y la proliferación celular (271) de manera más precisa que la FDG, reduciendo en número de FP.

Otros radiotrazadores que también pudieran proveer información son el **^{68}Ga -DO-TATOC** y el **^{68}Ga -DOTATATE**, que son análogos de la somatostatina y actúan como marcadores de receptores específicos en tumores neuroendocrinos (292).

La **^{11}C -Metionina**, es un trazador de metabolismo proteico que ha demostrado una mayor precisión diagnóstica en comparación con la FDG al reducir el número de falsos negativos en patología inflamatoria pulmonar (293). Su empleo está limitado a centros con PET que dispongan de un ciclotrón anexo (292).

La **^{18}F -fluorocolina** (FCH) (294) o la **^{11}C -Colina** constituyen otros marcadores metabólicos potencialmente útiles en el estudio de imagen de tumores torácicos (295) al incorporarse a las membranas como fosfatidilcolina, resultando efectivos en la diferenciación de cáncer pulmonar y la inflamación crónica (296), aunque parecen tener un rendimiento similar en comparación la FDG-PET (297,298). Si bien la ^{11}C -Colina ha demostrado ser inferior en la detección de metástasis ganglionares resultó muy superior en la detección de potencial afectación metastásica cerebral.

La **^{18}F -dihidroxifenilalanina** constituye un marcador del metabolismo de la dihidroxifenilalanina que pudiera emplearse en el estudio de NPS ocasionados por tumores neuroendocrinos, aunque la complejidad de su síntesis y los elevados costes limitaría notablemente su uso (292).

Ha sido evaluada también la **^{18}F - α -metiltirosina** (^{18}F -FMT), un nuevo trazador que constituye un marcador de aminoácidos (299) que parece constituir un factor pronóstico independiente en los pacientes con adenocarcinoma pulmonar.

5.6.1.2. Otros

Entre las nuevas técnicas que se están desarrollando existen trabajos publicados que refieren que la imagen **FDG-PET dinámica** resulta valiosa en la diferenciación de los NPS benignos de los malignos, sobre todo en el caso de enfermedad granulomatosa (300).

Existen trabajos que proponen el empleo del **análisis fractal** en el diagnóstico del NPS (301). La densidad de la dimensión fractal (d-FD) constituye un índice cuantitativo de la heterogeneidad de la captación de FDG intratumoral que puede ayudar en el diagnóstico diferencial de malignidad y benignidad en este tipo de lesiones.

Además, nuevas tecnologías como el **TC de tórax de energía dual** (302) con contraste, la **TC de perfusión** (303) o bien la **RMN de realce dinámico** o técnicas de **imagen de difusión ponderada**, se encuentran entre el creciente arsenal de diagnóstico por imagen del NPS (304), teniendo también la capacidad para facilitar el diagnóstico de los NPS potencialmente malignos (305).

La introducción de la **PET integrada con resonancia magnética** no cambiaría el papel fundamental de la FDG-PET/CT estándar todavía, al no haber mostrado un rendimiento superior en la estadificación torácica (306).

Creemos que la mejora en las características técnicas de los nuevos aparatos y el desarrollo continuado de nuevos radiofármacos, no sólo mantendrán la vigencia de la técnica PET y su papel diagnóstico de los NPS los próximos años, sino que condicionarán además una probable mejora en los resultados obtenidos así como en la eficacia diagnóstica.





CONCLUSIONES



6. CONCLUSIONES

1. En la población analizada y constituida por 334 NPS:
 - a) La edad media fue 64,4 años, predominó el sexo masculino (64,7%) y la benignidad (53,3%), siendo positivos para el PET el 63,5% de los casos.
 - b) En los NPS de naturaleza maligna prevaleció el antecedente de tabaquismo importante (54,5%) y de neoplasia previa (36,5%).
2. La prevalencia de malignidad fue del 46,7%, destacando los adenocarcinomas (56,7%) y el epidermoide (20,8%). El 15,5% de los casos correspondieron a diseminaciones metastásicas.
3. El análisis visual permitió establecer un diagnóstico correcto en el 65,2% de los de naturaleza benigna y en el 96,2% de los malignos.
4. Al considerar el SUV_{máx}, el diagnóstico correcto se constató en el 74,7% de los nódulos benignos y en el 91% de los malignos.
5. El valor del SUV:
 - a) Se correlacionó estadísticamente con la malignidad y el tamaño.
 - b) En los de origen maligno, los valores fueron significativamente mayores en el subtipo epidermoide e inferiores en el CBA respecto a las demás estirpes primarias.
6. En los pacientes con NPS malignos la positividad en la PET y el aumento de la captación de FDG se asociaron estadísticamente con un menor intervalo libre de enfermedad y de supervivencia global.
7. La tasa de FP osciló entre el 25,3 y el 34,8% según el método de análisis utilizado, asociándose preferentemente a procesos infecciosos granulomatosos (41,9%).
8. La tasa de FN osciló entre el 3,8 y el 9%, asociándose preferentemente al CBA (23,5%) y otros subtipos de adenocarcinomas.
9. La evaluación visual mostró una sensibilidad del 96,1%, especificidad del 65,2%, VPP del 70,7% y VPN del 95,1%.
10. La valoración semicuantitativa con el punto de corte de SUV_{máx} $\geq 2,5$ se asoció a una sensibilidad del 91%, especificidad del 74,7%, VPP del 75,9% y VPN del 90,4%, no apreciándose diferencias significativas en la eficiencia diagnóstica con respecto a los resultados descritos mediante la evaluación visual. El área bajo la curva ROC fue de 0,852, lo que refleja una elevada exactitud diagnóstica.

11. Tras el análisis de la curva ROC identificamos un nuevo dintel de $SUV_{m\acute{a}x}$ en 4,8, con el que logramos una discreta elevación de la especificidad (79,4%) a expensas de una disminución en la sensibilidad (80%) y VPN (79,1%). Este nuevo dintel no mejoró los resultados obtenidos con el dintel de 2,5.
12. La PET se mostró útil:
 - a) En los casos de baja-intermedia probabilidad pretest de malignidad, constatándose captación patológica en el 60,7% de los pacientes cuando el diagnóstico final fue de malignidad.
 - b) En el 83,3% de enfermos con elevada probabilidad pretest y negatividad en el estudio PET, en los que se constató un origen benigno de la lesión.





BIBLIOGRAFÍA



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Khouri N, Meziane M, Zerhouni E, Fishman E, Siegelman S. The solitary pulmonary nodule. Assessment, diagnosis, and management. *Chest*. 1987 Jan; 91(1): p. 128-33.
2. Hansell D, Bankier A, MacMahon H, McLoud T, Müller N, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology*. 2008 Mar; 246(3): p. 697-722.
3. Gould M, Donington J, Lynch W, Mazzone P, Midthun D, Naidich D, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer?. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143(5 Suppl): p. e93S-120S.
4. Crisci R, Divisi D. Clinical management of solitary pulmonary micronodule: a pilot study. *Arch Bronconeumol*. 2013 Mar; 49(3): p. 94-8.
5. Khan A, Al-Jahdali H, Irion K, Arabi M, Koteyar S. Solitary pulmonary nodule: A diagnostic algorithm in the light of current imaging technique. *Avicenna J Med*. 2011 Oct; 1(2): p. 39-51.
6. Jofré M, Massardo T, Gonzalez P, Canessa J, Sierralta P, Humeres P, et al. Use of positron-emission tomography with 18-Fluorodeoxyglucose for the assesment of lung lesions suspicious of malignancy. *Rev Med Chil*. 2005 May; 133(5): p. 583-92.
7. Patel V, Naik S, Naidich D, Travis W, Weingarten J, Lazzaro R, et al. A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 1: radiologic characteristics and imaging modalities. *Chest*. 2013 Mar; 143(3): p. 825-39.
8. Tan, BB; Flaherty, KR; Kazerooni, EA; Iannettoni, MD; American College of Chest Physicians. The solitary pulmonary nodule. *Chest*. 2003 Jan; 123(1 Suppl): p. 89S-96S.
9. MacMahon H, Austin J, Gamsu G, Herold C, Jett J, Naidich D, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2005 Nov; 237(2): p. 395-400.
10. Winer-Muram H. The solitary pulmonary nodule. *Radiology*. 2006; 239(1): p. 34-49.
11. Conde Valero A, Navascués Martínez E. Estudio del nódulo pulmonar solitario. En: *Manual de Neumología Neumosur*. 3rd ed. Madrid: Editorial Madrid SCM; 2009.
12. Moreno Balsalobre R, Fernández Fau L. Solitary pulmonary nodule: how has diagnostic assessment changed?. *Arch Bronconeumol*. 2003 Jun; 39(6): p. 246-8.
13. Ost D, Fein A. Evaluation and management of the solitary pulmonary nodule. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162(3 Pt 1): p. 782-7.
14. Lillington G, Caskey C. Evaluation and management of solitary and multiple pulmonary nodules. *Clin Chest Med*. 1993; 14(1): p. 111-9.
15. Midthun D, Swensen S, Jett J. Approach to the solitary pulmonary nodule. *Mayo Clin Proc*. 1993; 68: p. 378-385.
16. Toomes H, Delphendahl A, Manke H, Vogt-Moykopf I. The coin lesion of the lung. A review of 955 resected coin lesions. *Cancer*. 1983; 51(3): p. 534-7.
17. Rubins J, Rubins H. Temporal trends in the prevalence of malignancy in resected solitary pulmonary lesions. *Chest*. 1996 Jan; 109(1): p. 100-3.

18. Seemann M, Seemann O, Luboldt W, Bonél H, Sittek H, Dienemann H, et al. Differentiation of malignant from benign solitary pulmonary lesions using chest radiography, spiral CT and HRCT. *Lung Cancer*. 2000 Aug; 29(2): p. 105-124.
19. Albert RK, S.G S, Jett JR. *Clinical Respiratory Medicine*. Third Edition ed. Philadelphia: Mosby; 2008.
20. Rena O, Papalia E, Ruffini E, Casadio C, Filosso P, Oliaro A, et al. Stage I pure bronchioloalveolar carcinoma: recurrences, survival and comparison with adenocarcinoma of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003 Mar; 23(3): p. 409-14.
21. Jasmer R, Edinburgh K, Thompson A, Gotway M, Creasman J, Webb W, et al. Clinical and radiographic predictors of the etiology of pulmonary nodules in HIV-infected patients. *Chest*. 2000; 117(4): p. 1023-30.
22. Rodeño E, Alvarez S, Alonso I, Cortés J, Alcorta P. On the differentiated interpretation of the PET results with 18F-FDG in the solitary pulmonary nodule. *Rev Esp Med Nucl*. 2005 Jan-Feb; 24(1): p. 56-9.
23. Jeong Y, Yi C, Lee K. Nódulos pulmonares solitarios: detección; caracterización y guías para su diagnóstico y tratamiento. *Radiologia*. 2008 May- Jun; 50(3): p. 183-95.
24. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun M. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. 2009 Jul-Aug; 59(4): p. 225-49.
25. International Early Lung Cancer Action Program Investigators; Henschke, CI; Yankelevitz, DF; Libby, DM; Pasmantier, MW; Smith, JP; Miettinen, OS. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med*. 2006 Oct 26; 355(17): p. 1763-71.
26. Murrmann G, van Vollenhoven F, Moodley L. Approach to a solid solitary pulmonary nodule in two different settings-"Common is common, rare is rare". *J Thorac Dis*. 2014 Mar; 6(3): p. 237-248.
27. American Cancer Society. [Online].; 2015 [cited 2015 Mayo 27. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/detailedguide/non-small-cell-lung-cancer-survival-rates>.
28. Gupta N, Maloof J, Gunel E. Probability of malignancy in solitary pulmonary nodules using fluorine-18-FDG and PET. *J Nucl Med*. 1996 Jun; 37(6): p. 943-8.
29. The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention (US), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2014.
30. Guyatt G, Newhouse M. Are active and passive smoking harmful?. Determining causation. *Chest*. 1985 Sep; 88(3): p. 445-51.
31. Godtfredsen N, Prescott E, Osler M. Effect of smoking reduction on lung cancer risk. *JAMA*. 2005 Sep 28; 294(12): p. 1505-10.
32. Sepúlveda C, Sepúlveda R A, Fuentes G E. Solitary pulmonary nodule. *Rev Chilena de Cirugía*. 2008 Feb; 60(1): p. 71-78.
33. Newcomb P, Carbone P. The health consequences of smoking. *Cancer. Med Clin North Am*. 1992 Mar; 76(2): p. 305-31.
34. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two

- case-control studies. *BMJ*. 2000 Aug 5; 321(7257): p. 323-9.
35. NIH. Instituto Nacional del Cáncer. [Online]. [cited 2015 Septiembre 12. Available from: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/tabaco/hoja-informativa-dejar-de-fumar#q3>.
 36. Libby D, Smith J, Altorki N, Pasmantier M, Yankelevitz D, Henschke C. Managing the small pulmonary nodule discovered by CT. *Chest*. 2004 Apr; 125(4): p. 1522-9.
 37. Mery C, Pappas A, Bueno R, Mentzer S, Lukanich J, Sugarbaker D, et al. Relationship between a history of antecedent cancer and the probability of malignancy for a solitary pulmonary nodule. *Chest*. 2004 Jun; 125(6): p. 2175-81.
 38. Detterbeck F, Falen S, Rivera M, Halle J, Socinski M. Seeking a home for a PET, part 1: Defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the diagnosis of pulmonary nodules or masses. *Chest*. 2004 Jun; 125(6): p. 2294-9.
 39. Bailey-Wilson J, Amos C, Pinney S, Petersen G, de Andrade M, Wiest J, et al. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25. *Am J Hum Genet*. 2004 Sep; 75(3): p. 460-74.
 40. Mayne S, Buenconsejo J, Janerich D. Familial cancer history and lung cancer risk in United States nonsmoking men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999 Dec; 8(12): p. 1065-9.
 41. Lee P. Relation between exposure to asbestos and smoking jointly and the risk of lung cancer. *Occup Environ Med*. 2001 Mar; 58(3): p. 145-53.
 42. Stewart BW, Kleihues P. World Cancer Report. Lyon: World Health Organization, Internationally Agency for Research on Cancer; 2003.
 43. Arnold C. Once upon a mine: the legacy of uranium on the Navajo Nation. *Environ Health Perspect*. 2014 Feb; 122(2): p. A44-9.
 44. Field R, Steck D, Smith B, Brus C, Fisher E, Neuberger J, et al. Residential radon gas exposure and lung cancer: the Iowa Radon Lung Cancer Study. *Am J Epidemiol*. 2000 Jun 1; 151(11): p. 1091-102.
 45. Erasmus J, Connolly J, McAdams H, Roggli V. Solitary pulmonary nodules: Part I. Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics*. 2000 Jan-Feb; 20(1): p. 43-58.
 46. Costello P, Anderson W, Blume D. Pulmonary nodule: evaluation with spiral volumetric CT. *Radiology*. 1991 Jun; 179(3): p. 875-6.
 47. Swensen S, Jett J, Hartman T, Midthun D, Mandrekar S, Hillman S, et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology*. 2005 Apr; 235(1): p. 259-65.
 48. Wahidi, MM; Govert, JA; Goudar, RK; Gould, MK; McCrory, DC; American College of Chest Physicians. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: When is it lung cancer?: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd ed). *Chest*. 2007; 132 (Suppl 3): p. 94S-107S.
 49. Gurney J. Determining the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with Bayesian analysis. Part I. Theory. *Radiology*. 1993 Feb; 186(2): p. 405-13.
 50. Hartman T. Radiologic evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Radiologic Clinics of North America*. 2005; 43(3): p. 459-65.
 51. Bunyaviroch T, Coleman R. PET evaluation of lung cancer. *J Nucl Med*. 2006 Mar;

- 47(3): p. 451-69.
52. Ko J, Naidich D. Lung nodule detection and characterization with multislice CT. *Radiol Clin North Am.* 2003 Mayo; 41(3): p. 575-97.
53. Choromańska A, Macura K. Evaluation of solitary pulmonary nodule detected during computed tomography examination. *Pol J Radiol.* 2012 Apr; 77(2): p. 22-34.
54. Zerhouni E, Stitik F, Siegelman S, Naidich D, Sagel S, Proto A, et al. CT of the pulmonary nodule: a cooperative study. *Radiology.* 1986; 160(2): p. 319-27.
55. Agarwala A, Sengupta A, Basuthakur S. Giant pulmonary hamartoma: A rare entity. *Journal of Association of Chest Physicians.* 2014 Jul-Dec; 2(2): p. 87-9.
56. Callister M, Baldwin D, Akram A, Barnard S, Cane P, Draffan J, et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax.* 2015 Aug; 70(Suppl 2): p. ii1-ii54.
57. Lillington G. Management of solitary pulmonary nodules. *Dis Mon.* 1991; 37(5): p. 271-318.
58. Mazzone P, Stoller J. The pulmonologist's perspective regarding the solitary pulmonary nodule. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2002 Jul; 14(3): p. 250-60.
59. Berger W, Erly W, Krupinski E, Standen J, Stern R. The solitary pulmonary nodule on chest radiography: can we really tell if the nodule is calcified?. *AJR Am J Roentgenol.* 2001 Jan; 176(1): p. 201-4.
60. Muhm J, Miller W, Fontana R, Sanderson D, Uhlenhopp M. Lung cancer detected during a screening program using four-month chest radiographs. *Radiology.* 1983 Sep; 148(3): p. 609-15.
61. Naidich D, Bankier A, MacMahon H, Schaefer-Prokop C, Pistolesi M, Goo J, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology.* 2013 Jan; 266(1): p. 304-17.
62. Soubani A. The evaluation and management of the solitary pulmonary nodule. *Postgrad Med J.* 2008 Sep; 84(995): p. 459-66.
63. Libby D, Henschke C, Yankelevitz D. The solitary pulmonary nodule: Update 1995. *Am J Med.* 1995 Nov; 99(5): p. 491-6.
64. Bankoff M, McEniff N, Bhadelia R, Garcia-Moliner M, Daly B. Prevalence of pathologically proven intrapulmonary lymph nodes and their appearance on CT. *AJR Am J Roentgenol.* 1996 Sep; 167(3): p. 629-30.
65. Swensen S, Viggiano R, Midthun D, Müller N, Sherrick A, Yamashita K, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology.* 2000 Jan; 214(1): p. 73-80.
66. Ost D, Fein A, Feinsilver S. Clinical practice. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med.* 2003; 348(25): p. 2535-42.
67. Bhatia K, Ellis S. Unusual lung tumours: an illustrated review of CT features suggestive of this diagnosis. *Cancer Imaging.* 2006 Jul; 4(6): p. 72-82.
68. Viggiano R, Swensen S, Rosenow E3. Evaluation and management of solitary and multiple pulmonary nodules. *Clin Chest Med.* 1992 Mar; 13(1): p. 83-95.
69. Lee H, Goo J, Lee H, Lee C, Park C, Park E, et al. Usefulness of concurrent reading using thin-section and thick-section CT images in subcentimetre solitary pulmonary nodules. *Clin.Radiol.* 2009; 64: p. 127-32.
70. White P, Adams H, Crane M, Butchart E. Preoperative staging of carcinoma of the

- bronchus: can computed tomographic scanning reliably identify stage III tumours?. *Thorax*. 1994 Oct; 49(10): p. 951-7.
71. Henschke C, Yankelevitz D, Mirtcheva R, McGuinness G, McCauley D, Miettinen O, et al. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR Am J Roentgenol*. 2002 May; 178(5): p. 1053-7.
 72. Lee H, Goo J, Lee C, Yoo C, Kim Y, Im J. Nodular ground-glass opacities on thin-section CT: size change during follow-up and pathological results. *Korean J Radio*. 2007 Jan-Feb; 8(1): p. 22-31.
 73. Xu D, van Klaveren R, de Bock G, Leusveld A, Dorrius M, Zhao Y, et al. Role of baseline nodule density and changes in density and nodule features in the discrimination between benign and malignant solid indeterminate pulmonary nodules. *Eur J Radiol*. 2009 Jun; 70(3): p. 492-8.
 74. Siegelman S, Khouri N, Scott WJ, Leo F, Hamper U, Fishman E, et al. Pulmonary hamartoma: CT findings. *Radiology*. 1986 Aug; 160(2): p. 313-7.
 75. Zwirerich C, Vedal S, Miller R, Müller N. Solitary pulmonary nodule: high-resolution CT and radiologic-pathologic correlation. *Radiology*. 1991 May; 179(2): p. 469-76.
 76. Woodring J, Fried A. Significance of wall thickness in solitary cavities of the lung: a follow-up study. *AJR Am J Roentgenol*. 1983 Mar; 140(3): p. 473-4.
 77. Görich J, Gamroth A, Beyer-Enke S, Kayser K, van Kaick G. Differential computed tomographic diagnosis of cavity-forming space-occupying lesions of the lung (abstract). *Rofo*. 1987 Nov; 147(5): p. 479-85.
 78. Swensen S, Brown L, Colby T, Weaver A. Pulmonary nodules: CT evaluation of enhancement with iodinated contrast material. *Radiology*. 1995 Feb; 194(2): p. 393-8.
 79. Yi C, Lee K, Kim E, Han J, Kim H, Kwon O, et al. Solitary pulmonary nodules: dynamic enhanced multi-detector row CT study and comparison with vascular endothelial growth factor and microvessel density. *Radiology*. 2004 Oct; 233(1): p. 191-9.
 80. Swensen S, Brown L, Colby T, Weaver A, Midthun D. Lung nodule enhancement at CT: prospective findings. *Radiology*. 1996 Nov; 201(2): p. 447-55.
 81. Álvarez Martínez C, Bastarrika Alemañ G, Disdier Vicente C, Fernández Villar A, Hernández Hernández J, Maldonado Suárez A, et al. Guideline on management of solitary pulmonary nodule. *Arch Bronconeumol*. 2014 Jul; 50(7): p. 285-93.
 82. Jeong Y, Lee K, Jeong S, Chung M, Shim S, Kim H, et al. Solitary pulmonary nodule: characterization with combined wash-in and washout features at dynamic multi-detector row CT. *Radiology*. 2005 Nov; 237(2): p. 675-83.
 83. Yankelevitz D, Henschke C. Does 2-year stability imply that pulmonary nodules are benign?. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Feb; 168(2): p. 325-8.
 84. Aoki T NH, Watanabe H, Nakamura K, Kasai T, Hashimoto H, Yasumoto K, et al. Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling time. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Mar; 174(2): p. 763-8.
 85. Truong M, Sabloff B, Ko J. Multidetector CT of solitary pulmonary nodules. *Radiol Clin North Am*. 2010 Jan; 48(1): p. 141-55.
 86. Yankelevitz D, Reeves A, Kostis W, Zhao B, Henschke C. Small pulmonary nodules:

- volumetrically determined growth rates based on CT evaluation. *Radiology*. 2000 Oct; 217(1): p. 251-6.
87. Jennings S, Winer-Muram H, Tann M, Ying J, Dowdeswell I. Distribution of stage I lung cancer growth rates determined with serial volumetric CT measurements. *Radiology*. 2006 Nov; 241(2): p. 554-63.
 88. Leef J3, Klein J. The solitary pulmonary nodule. *Radiol Clin North Am*. 2002 Jan; 40(1): p. 123-43, ix.
 89. Kim H, Kang S, Suh G, Chung M, Kwon O, Rhee C, et al. Predictors for benign solitary pulmonary nodule in tuberculosis-endemic area. *Korean J Intern Med*. 2001 Dec; 16(4): p. 236-41.
 90. Lee K, Goo J, Park C, Lee H, Jin K. Computer-aided detection of malignant lung nodules on chest radiographs: effect on observers' performance. *Korean J Radiol*. 2012 Sep-Oct; 13(5): p. 564-71.
 91. Goo J, Kim H, Lee J, Lee H, Lee C, Lee K, et al. Is the computer-aided detection scheme for lung nodule also useful in detecting lung cancer? (abstract). *J Comput Assist Tomogr*. 2008 Jul-Aug; 32(4): p. 570-5.
 92. Goo J. A computer-aided diagnosis for evaluating lung nodules on chest CT: the current status and perspective. *Korean J Radiol*. 2011 Mar-Apr; 12(2): p. 145-55.
 93. Congregado Loscertales M, Girón Arjona J, Jiménez Merchán R, Arroyo Tristán A, Arenas Linares C, Ayarra Jarne J, et al. Usefulness of video-assisted thoracoscopy for the diagnosis of solitary pulmonary nodules. *Arch Bronconeumol*. 2002 Sep; 38(9): p. 415-20.
 94. Zou Y, Zhang M, Wang Q, Shang D, Wang L, Yu G. Quantitative investigation of solitary pulmonary nodules: dynamic contrast-enhanced MRI and histopathologic analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Jul; 191(1): p. 252-9.
 95. Schaefer J, Vollmar J, Schick F, Vonthein R, Seemann M, Aebert H, et al. Solitary pulmonary nodules: dynamic contrast-enhanced MR imaging-perfusion differences in malignant and benign lesions. *Radiology*. 2004 Aug; 232(2): p. 544-53.
 96. Gould, MK; Ananth, L; Barnett, PG; Group, Veterans Affairs SNAP Cooperative Study. A clinical model to estimate the pretest probability of lung cancer in patients with solitary pulmonary nodules. *Chest*. 2007 Feb; 131(2): p. 383-8.
 97. Cummings S, Lillington G, Richard R. Estimating the probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. A Bayesian approach. *Am Rev Respir Dis*. 1986 Sep; 134(3): p. 449-52.
 98. Swensen S, Silverstein M, Edell E, Trastek V, Aughenbaugh G, Ilstrup D, et al. Solitary pulmonary nodules: clinical prediction model versus physicians. *Mayo Clin Proc*. 1999 Apr; 74(4): p. 319-29.
 99. Swensen S, Silverstein M, Ilstrup D, Schleck C, Edell E. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med*. 1997 Apr; 157(8): p. 849-55.
 100. Herder G, van Tinteren H, Golding R, Kostense P, Comans E, Smit E, et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest*. 2005 Oct; 128(4): p. 2490-6.
 101. McWilliams A, Tammemagi M, Mayo J, Roberts H, Liu G, Soghrati K, et al.

- Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med*. 2013 Sep 5; 369(10): p. 910-9.
102. Ray CJ, Mohammed T. Review of ACR Appropriateness Criteria® Radiologic Management of Thoracic Nodules and Masses. *J Thorac Imaging*. 2012 Jul; 27(4): p. W85-6.
 103. Nakamura K, Yoshida H, Engelmann R, MacMahon H, Katsuragawa S, Ishida T, et al. Computerized analysis of the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with use of artificial neural networks. *Radiology*. 2000 Mar; 214(3): p. 823-30.
 104. ABX. ABX advanced biochemical compounds. [Online]. [cited 2015 Sep 24]. Available from: <http://www.abx.de/fdg.html>.
 105. Nolop K, Rhodes C, Brudin L, Beaney R, Krausz T, Jones T, et al. Glucose utilization in vivo by human pulmonary neoplasms. *Cancer*. 1987 Dec 1; 60(11): p. 2682-9.
 106. Flier J, Mueckler M, Usher P, Lodish H. Elevated levels of glucose transport and transporter messenger RNA are induced by ras or src oncogenes. *Science*. 1987 Mar 20; 235(4795): p. 1492-5.
 107. Carreras Delgado J, Lapeña Gutierrez L, Asensio del Barrio C. PET en Oncología Madrid: SL Grupo Aula Médica; 2002.
 108. Carreras J. La tomografía por emisión de positrones en oncología. Madrid: Instituto de España. Real Academia Nacional de Medicina; 1995.
 109. Márquez Rodas I, de Miguel Díez J, Alvarez-Sala J. Positron emission tomography for the study of solitary pulmonary nodules. *Arch Bronconeumol*. 2008 Sep; 44(9): p. 493-8.
 110. Patz EJ, Lowe V, Hoffman J, Paine S, Burrowes P, Coleman R, et al. Focal pulmonary abnormalities: evaluation with F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning. *Radiology*. 1993 Aug; 188(2): p. 487-90.
 111. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Tomografía por emisión de positrones (PET) con 18FDG en oncología clínica (revisión sistemática). Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; Noviembre de 2001. Report No.: 30.
 112. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Protocolo de uso tutelado para la recogida de información sobre la utilización de la 18FDG-PET. Documento de Consenso. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; Mayo de 2002.
 113. Goldsmith S, Kostakoglu L. Nuclear medicine imaging of lung cancer. *Radiol Clin North Am*. 2000 May; 38(3): p. 511-24.
 114. Birim O, Kappetein A, Stijnen T, Bogers A. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in nonsmall cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2005 Jan; 79(1): p. 375-82.
 115. Weder W, Schmid R, Bruchhaus H, Hillinger S, von Schulthess G, Steinert H. Detection of extrathoracic metastases by positron emission tomography in lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1998 Sep; 66(3): p. 886-92; discussion 892-3.
 116. Higashi K, Matsunari I, Ueda Y, Ikeda R, Guo J, Oguchi M, et al. Value of whole body FDG-PET in management of lung cancer. *Ann Nucl Med*. 2003 Feb; 17(1): p. 1-14.

117. McCloud T. The role of PET scanning in the evaluation of lung carcinoma. *Cancer Imaging*. 2003; 3(2): p. 83-84.
118. Shon I, O'Doherty M, Maisey M. Positron emission tomography in lung cancer. *Semin Nucl Med*. 2002 Oct; 32(4): p. 240-71.
119. Vansteenkiste J, Stroobants SDLP, Dupont P, Verbeken E. Potential use of FDG-PET scan after induction chemotherapy in surgically staged IIIa-N2 non-small-cell lung cancer: a prospective pilot study. The Leuven Lung Cancer Group. *Ann Oncol*. 1998 Nov; 9(11): p. 1193-8.
120. Higashi K, Ueda Y, Sakurai A, Wang X, Xu L, Murakami M, et al. Correlation of glut-1 glucose transporter expression with 18F- FDG uptake in non-small cell lung cancer. *Eur J Nucl Med*. 2000 Dec; 27(12): p. 1778-85.
121. Marom E, Sarvis S, Herndon J2, Patz EJ. T1 lung cancers: sensitivity of diagnosis with fluorodeoxyglucose PET. *Radiology*. 2002 May; 223(2): p. 453-9.
122. Pommier P, Touboul E, Chabaud S, Dussart S, Le Pechoux C, Giammarile F, et al. Impact of (18)F-FDG PET on treatment strategy and 3D radiotherapy planning in non-small cell lung cancer: A prospective multicenter study. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Aug; 195(2): p. 350-5.
123. Lowe V, Fletcher J, Gobar L, Lawson M, Kirchner P, Valk P, et al. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. *J Clin Oncol*. 1998 Mar; 16(3): p. 1075-84.
124. Dewan N, Shehan C, Reeb S, Gobar L, Scott W, Ryschon K. Likelihood of malignancy in a solitary pulmonary nodule: comparison of Bayesian analysis and results of FDG-PET scan. *Chest*. 1997 Aug; 112(2): p. 416-22.
125. Danilenko A, Charest M, Leblond A. The relative value of 18F-FDG PET interpretation criteria in generating a probabilistic approach for characterization of pulmonary nodules. *Nucl Med Commun*. 2015 Nov; 36(11): p. 1076-83.
126. Boellaard R. Standards for PET image acquisition and quantitative data analysis. *J Nucl Med*. 2009 May; 50(Suppl 1): p. 11S-20S.
127. Keyes JJ. SUV: standard uptake or silly useless value?. *J Nucl Med*. 1995 Oct; 36(10): p. 1836-9.
128. Hickeson M, Yun M, Matthies A, Zhuang H, Adam L, Lacorte L, et al. Use of a corrected standardized uptake value based on the lesion size on CT permits accurate characterization of lung nodules on FDG-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Dec; 29(12): p. 1639-47.
129. Nahmias C, Wahl L. Reproducibility of standardized uptake value measurements determined by 18F-FDG PET in malignant tumors. *J Nucl Med*. 2008 Nov; 49(11): p. 1804-8.
130. Zasadny K, Wahl R. Standardized uptake values of normal tissues at PET with 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose: variations with body weight and a method for correction (abstract). *Radiology*. 1993 Dec; 189(3): p. 847-50.
131. Langen K, Braun U, Rota Kops E, Herzog H, Kuwert T, Nebeling B, et al. The influence of plasma glucose levels on fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in bronchial carcinomas. *J Nucl Med*. 1993 Mar; 34(3): p. 355-9.
132. Park K, Ashlock R, Chang W, Lahner J, Line B, Kim C. High variation in standardized uptake values among PET systems from different manufacturers

- (abstract). *J Nucl Med.* 2007; 48(Suppl 2): p. 185p.
133. Ramos C, Erdi Y, Gonen M, Riedel E, Yeung H, Macapinlac H, et al. FDG-PET standardized uptake values in normal anatomical structures using iterative reconstruction segmented attenuation correction and filtered back-projection. *Eur J Nucl Med.* 2001 Feb; 28(2): p. 155-64.
 134. Salman U, Martin C, Hammond L, Chintapalli K, Denis L, Kuhn J, et al. Use of a Spherical 3-D Blob Analysis Program as a Method of Determination of Standardized Uptake Value (SUV) for Following Tumor Response to Chemotherapeutic Agents (CTA). *Clin Positron Imaging.* 2000 Jul; 3(4): p. 152.
 135. Herder G, Golding R, Hoekstra O, Comans E, Teule G, Postmus P, et al. The performance of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in small solitary pulmonary nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004 Sep; 31(9): p. 1231-6.
 136. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K. Visual and semiquantitative analyses for F-18 fluorodeoxyglucose PET scanning in pulmonary nodules 1 cm to 3 cm in size. *Ann Thorac Surg.* 2005 Mar; 79(3): p. 984-8; discussion 989.
 137. Erasmus J, McAdams H, Patz EJ, Coleman R, Ahuja V, Goodman P. Evaluation of primary pulmonary carcinoid tumors using FDG PET. *AJR Am J Roentgenol.* 1998 May; 170(5): p. 1369-73.
 138. Higashi K, Ueda Y, Seki H, Yuasa K, Oguchi M, Noguchi T, et al. Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. *J Nucl Med.* 1998 Jun; 39(6): p. 1016-20.
 139. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K. Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. *Lung Cancer.* 2004 Jul; 45(1): p. 19-27.
 140. Fletcher J, Kymes S, Gould M, Alazraki N, Coleman R, Lowe V, et al. A comparison of the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET and CT in the characterization of solitary pulmonary nodules. *J Nucl Med.* 2008 Feb; 49(2): p. 179-85.
 141. Hain S, Curran K, Beggs A, Fogelman I, O'Doherty M, Maisey M. FDG-PET as a "metabolic biopsy" tool in thoracic lesions with indeterminate biopsy. *Eur J Nucl Med.* 2001 Sep; 28(9): p. 1336-40.
 142. Gambhir S, Shepherd J, Shah B, Hart E, Hoh C, Valk P, et al. Analytical decision model for the cost-effective management of solitary pulmonary nodules. *J Clin Oncol.* 1998 Jun; 16(6): p. 2113-25.
 143. Gould M, Sanders G, Barnett P, Rydzak C, MC, McClellan M, et al. Cost-effectiveness of alternative management strategies for patients with solitary pulmonary nodules. *Ann Intern Med.* 2003 May 6; 138(9): p. 724-35.
 144. Comber L, Keith C, Griffiths M, Miles K. Solitary pulmonary nodules: impact of quantitative contrast-enhanced CT on the cost-effectiveness of FDG-PET. *Clin Radiol.* 2003 Sep; 58(9): p. 706-11.
 145. Jack C, Sheard J, Lippitt B, Fromholtz A, Evans C, Hind C. Lung cancer in elderly patients: the role of induced sputum production to obtain a cytological diagnosis (abstract). *Age Ageing.* 1993 May; 22(3): p. 227-9.

146. García Quero C, García Luján R, González Torralba F, de Miguel Poch E, Alfaro Abreu J, Villena Garrido V, et al. Profitability of the bronchoscopy in the diagnosis of focal pulmonary malignant lesions. *Rev Clin Esp.* 2008 Dec; 208(11): p. 551-6.
147. Alfageme Michavila I, Reyes Núñez N, Gallego Borrego J, Merino Sánchez M. Broncoscopia. Técnicas diagnósticas. In Soto Campos J. Manual de diagnóstico y terapéutica en neumología. Madrid: Ergon; 2005. p. 113-124.
148. Disdier V, Rodríguez de Castro F. Aspiration transbronchial puncture. *Arch Bronconeumol.* 2000 Nov; 36(10): p. 580-93.
149. British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee, a Subcommittee of Standards of Care Committee of British Thoracic Society. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax.* 2001 Mar; 56(Suppl 1): p. i1-21.
150. Baaklini W, Reinoso M, Gorin A, Sharafkaneh A, Manian P. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest.* 2000 Apr; 117(4): p. 1049-54.
151. Rivera, MP; Mehta, AC; American College of Chest Physicians. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007 Sep; 132(3 Suppl): p. 131S-148S.
152. Milman N, Faurschou P, Munch E, Grode G. Transbronchial lung biopsy through the fibre optic bronchoscope. Results and complications in 452 examinations. *Respir Med.* 1994 Nov; 88(10): p. 749-53.
153. Jin F, Mu D, Chu D, Fu E, Xie Y, Liu T. Severe complications of bronchoscopy. *Respiration.* 2008; 76(4): p. 429-33.
154. Herth F, Ernst A, Becker H. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in solitary pulmonary nodules and peripheral lesions. *Eur Respir J.* 2002 Oct; 20(4): p. 972-4.
155. Asano F, Matsuno Y, Shinagawa N, Yamazaki K, Suzuki T, Ishida T, et al. A virtual bronchoscopic navigation system for pulmonary peripheral lesions. *Chest.* 2006 Aug; 130(2): p. 559-66.
156. Schwarz Y, Greif J, Becker H, Ernst A, Mehta A. Real-time electromagnetic navigation bronchoscopy to peripheral lung lesions using overlaid CT images: the first human study. *Chest.* 2006 Apr; 129(4): p. 988-94.
157. Rooney C, Wolf K, McLennan G. Ultrathin bronchoscopy as an adjunct to standard bronchoscopy in the diagnosis of peripheral lung lesions. A preliminary report. *Respiration.* 2002; 69(1): p. 63-8.
158. Wang Memoli J, Nietert P, Silvestri G. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. *Chest.* 2012 Aug; 142(2): p. 385-93.
159. Yankelevitz D, Henschke C, Koizumi J, Altorki N, Libby D. CT-guided transthoracic needle biopsy of small solitary pulmonary nodules. *Clin Imaging.* 1997 Mar-Apr; 21(2): p. 107-10.
160. Klein J, Zarka M. Transthoracic needle biopsy: an overview. *J Thorac Imaging.* 1997 Oct; 12(4): p. 232-49.
161. Levine M, Weiss J, Harrell J, Cameron T, Moser K. Transthoracic needle aspiration biopsy following negative fiberoptic bronchoscopy in solitary pulmonary nodules. *Chest.* 1988; 93(6): p. 1152-5.

162. Lacasse Y, Wong E, Guyatt G, Cook D. Transthoracic needle aspiration biopsy for the diagnosis of localised pulmonary lesions: a meta-analysis. *Thorax*. 1999 Oct; 54(10): p. 884-93.
163. Wallace M, Krishnamurthy S, Broemeling L, Gupta S, Ahrar K, Morello FJ, et al. CT-guided percutaneous fine-needle aspiration biopsy of small (> or = 1 cm) pulmonary lesions. *Radiology*. 2002 Dec; 225(3): p. 823-8.
164. Fraser R. Transthoracic needle aspiration. The benign diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 1991 Aug; 115(8): p. 751-61.
165. Santambrogio L, Nosotti M, Bellaviti N, Pavoni G, Radice F, Caputo V. CT-guided fine-needle aspiration cytology of solitary pulmonary nodules: a prospective, randomized study of immediate cytologic evaluation. *Chest*. 1997; 112(2): p. 423-5.
166. Wiener R, Schwartz L, Woloshin S, Welch H. Population-based risk for complications after transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule: an analysis of discharge records. *Ann Intern Med*. 2011 Aug 2; 155(3): p. 137-44.
167. Murphy J, Gleeson F, Flower C. Percutaneous needle biopsy of the lung and its impact on patient management. *World J Surg*. 2001 Mar; 25(3): p. 373-9;discussion 379-80.
168. Manhire A CMCC, Gleeson F, Miller R, Moss H, Pointon K, Richardson C, et al. Guidelines for radiologically guided lung biopsy. *Thorax*. 2003 Nov; 58(11): p. 920-36.
169. Schwarz C, Lenglinger F, Eckmayr J, Schauer N, Hartl P, Mayer K. VATS (video-assisted thoracic surgery) of undefined pulmonary nodules. Preoperative evaluation of videoendoscopic resectability. *Chest*. 1994 Nov; 106(5): p. 1570-4.
170. Hsu H, Shen C, Tsai W, Ko K, Lee S, Chang H, et al. Localization of nonpalpable pulmonary nodules using CT-guided needle puncture. *World J Surg Oncol*. 2015 Aug 15; 13(1): p. 248.
171. Li W, Zhai C, Guan Y, Jing L, Zhang Z, Zhao X. Preoperative computed tomography-guided hook-wire positioning of pulmonary nodules. *Genet Mol Res*. 2015 Apr 22; 14(2): p. 3798-806.
172. Jiménez, MF; Spanish Video-Assisted Thoracic Surgery Study Group. Prospective study on video-assisted thoracoscopic surgery in the resection of pulmonary nodules: 209 cases from the Spanish Video-Assisted Thoracic Surgery Study Group. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001 May; 19(5): p. 562-5.
173. Patz EJ, Campa M, Gottlin E, Trotter P, Herndon J2, Kafader D, et al. Biomarkers to help guide management of patients with pulmonary nodules. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Aug 15; 188(4): p. 461-5.
174. Shen J, Liu Z, Todd N, Zhang H, Liao J, Yu L, et al. Diagnosis of lung cancer in individuals with solitary pulmonary nodules by plasma microRNA biomarkers. *BMC Cancer*. 2011 Aug 24; 11: p. 374.
175. Daly S, Rinewalt D, Fhied C, Basu S, Mahon B, Liptay M, et al. Development and validation of a plasma biomarker panel for discerning clinical significance of indeterminate pulmonary nodules. *J Thorac Oncol*. 2013 Jan; 8(1): p. 31-6.
176. Patz EJ, Campa M, Gottlin E, Kusmartseva I, Guan X, Herndon J2. Panel of serum biomarkers for the diagnosis of lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Dec 10; 25(35): p. 5578-83.
177. Swensen S, Cortese D. Transparency and the "end result idea". *Chest*. 2008 Jan;

- 133(1): p. 233-5.
178. Chalmers N, Best J. The significance of pulmonary nodules detected by CT but not by chest radiography in tumour staging. *Clin Radiol*. 1991 Dec; 44(6): p. 410-2.
179. Ost D, Gould M. Decision making in patients with pulmonary nodules. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Feb 15; 185(4): p. 363-72.
180. The World Health Organization histological typing of lung tumors. Second edition. *AM J Pathol*. 1982; 77: p. 123-136.
181. NIH. Instituto Nacional del Cáncer. [Online].; 2014 [cited 2015 Sep 16. Available from: http://www.cancer.gov/espanol/tipos/pulmon/pro/tratamiento-pulmon-celulas-no-pequenas-pdq#link/54_toc.
182. Mountain C. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997 Jun; 111(6): p. 1710-7.
183. Rami Porta R, Duque Medina J, Hernández Hernández J, López Encuentra A, Sánchez de Cos Escuin J. Normativa actualizada (1998) sobre el diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico. Recomendaciones SEPAR. *Arch Bronconeumol*. 1998; 34: p. 437-52.
184. Lowe V, Hoffman J, DeLong D, Patz E, Coleman R. Semiquantitative and visual analysis of FDG-PET images in pulmonary abnormalities. *J Nucl Med*. 1994 Nov; 35(11): p. 1771-6.
185. Gould M, Fletcher J, Iannettoni M. Evaluation of patients with pulmonary nodules: When is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007; 132(Suppl 3): p. 108S-130S.
186. Tanner N, Aggarwal J, Gould M, Kearney P, Diette G, Vachani A, et al. Management of Pulmonary Nodules by Community Pulmonologists: A Multicenter Observational Study. *Chest*. 2015 Jun 18; in press.
187. Duhaylongsod F, Lowe V, Patz EJ, Vaughn A, Coleman R, Wolfe W. Lung tumor growth correlates with glucose metabolism measured by fluoride-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Thorac Surg*. 1995 Nov; 60(5): p. 1348-52.
188. Kim S, Park C, Han M, Hwang S, Lee C, Pai M. The clinical usefulness of F-18 FDG coincidence PET without attenuation correction and without whole-body scanning mode in pulmonary lesions comparison with CT, MRI, and clinical findings. *Clin Nucl Med*. 1999 Dec; 24(12): p. 945-9.
189. Gould M, Maclean C, Kuschner W, Rydzak C, Owens D. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA*. 2001 Feb 21; 285(7): p. 914-924.
190. Mochizuki T, Tsukamoto E, Kuge Y, Kanegae K, Zhao S, Hikosaka K, et al. FDG uptake and glucose transporter subtype expressions in experimental tumor and inflammation models. *J Nucl Med*. 2001 Oct; 42(10): p. 1551-5.
191. Kim S, Machac J, Krynyckyi B, Knesaurek K, Krellenstein D, Schultz B, et al. Fluorodeoxy-glucose positron emission tomography for evaluation of indeterminate lung nodules: assigning a probability of malignancy may be preferable to binary readings. *Ann Nucl Med*. 2008 Apr; 22(3): p. 165-70.
192. Präuer H, Weber W, Römer W, Treumann T, Ziegler S, Schwaiger M. Controlled prospective study of positron emission tomography using the glucose analogue

- [18f]fluorodeoxyglucose in the evaluation of pulmonary nodules. *Br J Surg*. 1998 Nov; 85(11): p. 1506-11.
193. Grgic A, Yüksel Y, Gröschel A, Schäfers H, Sybrecht G, Kirsch C, et al. Risk stratification of solitary pulmonary nodules by means of PET using (18)F-fluorodeoxyglucose and SUV quantification. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Jun; 37(6): p. 1087-94.
 194. Al-Sugair A, Coleman R. Applications of PET in lung cancer. *Semin Nucl Med*. 1998 Oct; 28(4): p. 303-19.
 195. Hellwig D, Baum R, Kirsch C. FDG-PET, PET/CT and conventional nuclear medicine procedures in the evaluation of lung cancer: a systematic review. *Nuklearmedizin*. 2009; 48(2): p. 59-69.
 196. Bryant A, Cerfolio R. The maximum standardized uptake values on integrated FDG-PET/CT is useful in differentiating benign from malignant pulmonary nodules. *Ann Thorac Surg*. 2006 Sep; 82(3): p. 1016-20.
 197. Kim S, Allen-Auerbach M, Goldin J, Fueger B, Dahlbom M, Brown M, et al. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions. *J Nucl Med*. 2007 Feb; 48(2): p. 214-20.
 198. Hashimoto Y, Tsujikawa T, Kondo C, Maki M, Momose M, Nagai A, et al. Accuracy of PET for diagnosis of solid pulmonary lesions with 18F-FDG uptake below the standardized uptake value of 2.5. *J Nucl Med*. 2006 Mar; 47(3): p. 426-31.
 199. Menda Y, Bushnell D, Madsen M, McLaughlin K, Kahn D, Kernstine K. Evaluation of various corrections to the standardized uptake value for diagnosis of pulmonary malignancy. *Nucl Med Commun*. 2001 Oct; 22(10): p. 1077-81.
 200. Calcagni M, Taralli S, Maggi F, Rufini V, Treglia G, Leccisotti L, et al. ¹⁸F-fluorodeoxy-glucose focal uptake in very small pulmonary nodules: fact or artifact?. Case reports. *World J Surg Oncol*. 2012 Apr 28; 10: p. 71.
 201. Heyneman L, Patz E. PET imaging in patients with bronchioloalveolar cell carcinoma. *Lung Cancer*. 2002 Dec; 38(3): p. 261-6.
 202. Khalaf M, Abdel-Nabi H, Baker J, Shao Y, Lamonica D, Gona J. Relation between nodule size and 18F-FDG-PET SUV for malignant and benign pulmonary nodules. *J Hematol Oncol*. 2008 Sep 22; 1: p. 13.
 203. Veronesi G, Bellomi M, Veronesi U, Paganelli G, Maisonneuve P, Scanagatta P, et al. Role of positron emission tomography scanning in the management of lung nodules detected at baseline computed tomography screening. *Ann Thorac Surg*. 2007 Sep; 84(3): p. 959-65;discussion 965-6.
 204. Henschke C, Yankelevitz D, Naidich D, McCauley D, McGuinness G, Libby D, et al. CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. *Radiology*. 2004 Apr; 231(1): p. 164-8.
 205. Hübner K, Buonocore E, Gould H, Thie J, Smith G, Stephens S, et al. Differentiating benign from malignant lung lesions using "quantitative" parameters of FDG PET images. *Clin Nucl Med*. 1996 Dec; 21(12): p. 941-9.
 206. Gupta N, Gill H, Graeber G, Bishop H, Hurst J, Stephens T. Dynamic positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose imaging in differentiation of benign from malignant lung/ mediastinal lesions. *Chest*. 1998 Oct; 114(4): p. 1105-11.
 207. Escuin J. Lung cancer in Spain. Current epidemiology, survival, and treatment. *Arch*

- Bronconeumol. 2009 Jul; 45(7): p. 341-8.
208. Aquino S, Halpern E, Kuester L, Fischman A. FDG-PET and CT features of non-small cell lung cancer based on tumor type. *Int J Mol Med*. 2007 Mar; 19(3): p. 495-9.
 209. Jeong H, Min J, Park J, Chung J, Kim B, Jeong J, et al. Determination of the prognostic value of [(18)F]fluorodeoxyglucose uptake by using positron emission tomography in patients with non-small cell lung cancer. *Nucl Med Commun*. 2002 Sep; 23(9): p. 865-70.
 210. Downey R, Akhurst T, Gonen M, Vincent A, Bains M, Larson S, et al. Preoperative F-18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography maximal standardized uptake value predicts survival after lung cancer resection. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 15; 22(16): p. 3255-60.
 211. Yi C, Lee K, Kim B, Choi J, Kwon O, Kim H, et al. Tissue characterization of solitary pulmonary nodule: comparative study between helical dynamic CT and integrated PET/CT. *J Nucl Med*. 2006 Mar; 47(3): p. 443-50.
 212. Brown R, Leung J, Kison P, Zasadny K, Flint A, Wahl R. Glucose transporters and FDG uptake in untreated primary human non-small cell lung cancer. *J Nucl Med*. 1999 Apr; 90(4): p. 556-65.
 213. De Geus-Oei L, van Krieken J, Aliredjo R, Krabbe P, Frielink C, Verhagen A, et al. Biological correlates of FDG uptake in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2007 Jan; 55(1): p. 79-87.
 214. Kim B, Kim Y, Lee K, Yoon S, Cheon E, Kwon O, et al. Localized form of bronchioloalveolar carcinoma: FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol*. 1998 Apr; 170(4): p. 935-9.
 215. Kim T, Park C, Goo J, Lee K. Is there a role for FDG PET in the management of lung cancer manifesting predominantly as ground-glass opacity?. *Cardiopulmonary Imaging*. 2012 Jan; 198(1): p. 83-8.
 216. Mamede M, Higashi T, Kitaichi M, Ishizu K, Ishimori T, Nakamoto Y, et al. [18F]FDG uptake and PCNA, Glut-1, and Hexokinase-II expressions in cancers and inflammatory lesions of the lung. *Neoplasia*. 2005 Apr; 7(4): p. 369-79.
 217. van Baardwijk A, Dooms C, van Suylen R, Verbeken E, Hochstenbag M, Dehing-Oberije C, et al. The maximum uptake of (18)F-deoxyglucose on positron emission tomography scan correlates with survival, hypoxia inducible factor-1alpha and GLUT-1 in non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2007 Jun; 43(9): p. 1392-8.
 218. Heikkilä L, Mattila P, Harjula A, Suomalainen R, Mattila S. Tumour growth rate and its relationship to prognosis in bronchiolo-alveolar and pulmonary adenocarcinoma. *Ann Chir Gynaecol*. 1985; 74(5): p. 210-4.
 219. Pombo M, Arce-Calisaya P, Abdulkader I, Gude F, León L, Argibay S, et al. Biological differences between squamous cell carcinomas and adenocarcinomas of the lung demonstrated by tissue-arrays. Interest for 18-F-FDG-PET (abstract). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009; 36(Suppl 2): p. S474.
 220. Yilmaz F, Tastekin G. Sensitivity of (18)F-FDG PET in evaluation of solitary pulmonary nodules. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Jan 15; 8(1): p. 45-51.
 221. Kaira K, Okumura T, Ohde Y, Takahashi T, Murakami H, Oriuchi N, et al. Correlation between 18F-FDG uptake on PET and molecular biology in metastatic pulmonary tumors. *J Nucl Med*. 2011 May; 52(5): p. 705-11.

222. Travis W, Brambilla E, Muller-Hermelink H, Harris C. World Health Organization clasificación de tumores: pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. Lyon: International Agency for Research on Cancer Press; 2004.
223. Sun Z, Yang P. Refining prognosis in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11; 356(2): p. 189-90; author reply 190-1.
224. Ahuja V, Coleman R, Herndon J, Patz EJ. The prognostic significance of fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for patients with nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*. 1998 Sep 1; 83(5): p. 918-24.
225. Vansteenkiste J, Stroobants S, Dupont P, De Leyn P, Verbeken E, Deneffe G, et al. Prognostic importance of the standardized uptake value on (18)F-fluoro-2-deoxyglucose-positron emission tomography scan in non-small-cell lung cancer: An analysis of 125 cases. Leuven Lung Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1999 Oct; 17(10): p. 3201-6.
226. Berghmans T, Dusart M, Paesmans M, Hossein-Foucher C, Buvat I, Castaigne C, et al. Primary tumor standardized uptake value (SUVmax) measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): a systematic review and meta-analysis (MA) by the ELCWP. *J Thorac Oncol*. 2008 Jan; 3(1): p. 6-12.
227. Maldonado A, GAF, Alonso M, Sierra J. Usefulness of positron emission tomography-computed tomography in respiratory medicine. *Arch Bronconeumol*. 2007 Oct; 43(10): p. 562-72.
228. Duranti L, Leo F PU. PET scan contribution in chest tumor management: a systematic review for thoracic surgeons (abstract). *Tumori*. 2012 Mar-Apr; 98(2): p. 175-84.
229. Dhital K, Saunders C, Seed P, O'Doherty M, Dussek J. [(18)F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and its prognostic value in lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000 Oct; 18(4): p. 425-8.
230. Patz EJ, Connolly J, Herndon J. Prognostic value of thoracic FDG PET imaging after treatment for non-small cell lung cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Mar; 174(3): p. 769-74.
231. Ibeas P, Cantos B, Gasent J, Rodríguez B, Provencio M. PET-CT in the staging and treatment of non-small-cell lung cancer. *Clin Transl Oncol*. 2011 Jun; 13(6): p. 368-77.
232. Higashi K, Ueda Y, Yagishita M, Arisaka Y, Sakurai A, Oguchi M, et al. FDG PET measurement of the proliferative potential of non-small cell lung cancer. *J Nucl Med*. 2000 Jan; 41(1): p. 85-92.
233. Shimizu K, Maeda A, Yukawa T, Nojima Y, Saisho S, Okita R, et al. Difference in prognostic values of maximal standardized uptake value on fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and cyclooxygenase-2 expression between lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2014 Nov; 13(12): p. 343.
234. Nair, VS; Barnett, PG; Ananth, L; Gould, MK; Group., Veterans Affairs Solitary Nodule Accuracy Project Cooperative Studies. PET scan 18F-fluorodeoxyglucose uptake and prognosis in patients with resected clinical stage IA non-small cell lung cancer. *Chest*. 2010 May; 137(5): p. 1150-6.
235. Tamura M, Oda M, Matsumoto I, Shimizu Y, Waseda R, Watanabe G. Radiologic and nuclear medicine predictors of tumor invasiveness in patients with clinical stage IA

- lung adenocarcinoma. *World J Surg*. 2011 Sep; 35(9): p. 2010-5.
236. Higashi K, Ueda Y, Arisaka Y, Sakuma T, Nambu Y, Oguchi MSH, et al. 18F-FDG uptake as a biologic prognostic factor for recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *J Nucl Med*. 2002 Jan; 43(1): p. 39-45.
 237. Borst G, Belderbos J, Boellaard R, Comans E, De Jaeger K, Lammertsma A, et al. Standardised FDG uptake: a prognostic factor for inoperable non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2005 Jul; 41(11): p. 1533-41.
 238. Kwon W, Howard B, Herndon J, Patz EJ. FDG Uptake on Positron Emission Tomography Correlates with Survival and Time to Recurrence in Patients with Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2015 Jun; 10(6): p. 897-902.
 239. Yoo I, Chung S, Park H, Choi W, Kim Y, Lee K, et al. Prognostic value of SUVmax and metabolic tumor volume on 18F-FDG PET/CT in early stage non-small cell lung cancer patients without LN metastasis. *Biomed Mater Eng*. 2014; 24(6): p. 3091-103.
 240. Higashi K, Ueda Y, Ikeda R, Kodama Y, Guo J, Matsunari I, et al. P-glycoprotein expression is associated with FDG uptake and cell differentiation in patients with untreated lung cancer. *Nucl Med Commun*. 2004 Jan; 25(1): p. 19-27.
 241. Nguyen X, Lee W, Chung J, Park S, Sung S, Kim Y, et al. FDG uptake, glucose transporter type 1, and Ki-67 expressions in non-small-cell lung cancer: correlations and prognostic values. *Eur J Radiol*. 2007 May; 62(2): p. 214-9.
 242. Nakamura H, Saji H, Shinmyo T, Tagaya R, Kurimoto N, Koizumi H, et al. Close association of IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma subtypes with glucose-uptake in positron emission tomography. *Lung Cancer*. 2015 Jan; 87(1): p. 28-33.
 243. Sugawara Y, Quint L, Iannettoni M, Orringer M, Russo J, Recker B, et al. Does the FDG Uptake of Primary Non-Small Cell Lung Cancer Predict Prognosis?. A Work in Progress. *Clin Positron Imaging*. 1999 Mar; 2(2): p. 111-8.
 244. Ito T, Noguchi Y, Satoh S, Hayashi H, Inayama Y, Kitamura H. Expression of facilitative glucose transporter isoforms in lung carcinomas: its relation to histologic type, differentiation grade, and tumor stage (abstract). *Mod Pathol*. 1998 May; 11(5): p. 437-43.
 245. Deppen S, Putnam Jr J, Andrade G, Speroff T, Nesbitt J, Lambright E, et al. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in a region of endemic granulomatous disease. *Ann Thorac Surg*. 2011 Aug; 92(2): p. 428-32; discussion 433.
 246. Bakheet S, Saleem M, Powe J, Al-Amro A, Larsson S, Mahassin Z. F-18 fluorodeoxyglucose chest uptake in lung inflammation and infection. *Clin Nucl Med*. 2000 Apr; 25(4): p. 273-8.
 247. Bury T, Dowlati A, Paulus P, Corhay J, Benoit T, Kayembe J, et al. Evaluation of the solitary pulmonary nodule by positron emission tomography imaging. *Eur Respir J*. 1996 Mar; 9(3): p. 410-4.
 248. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Centro Nacional de Epidemiología; 2013.
 249. Goo J, Im J, Do K, Yeo J, Seo J, Kim H, et al. Pulmonary tuberculoma evaluated by means of FDG PET: findings in 10 cases. *Radiology*. 2000 Jul; 216(1): p. 117-21.
 250. Yen R, Chen M, Liu F, Ko S, Chang Y, Chieng P, et al. False-positive 2-[F-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography studies for evaluation of

- focal pulmonary abnormalities. *J Formos Med Assoc.* 1998 Sep; 97(9): p. 642-5.
251. De Cicco C, Bellomi M, Bartolomei M, Carbone G, Pelosi G, Veronesi G, et al. Imaging of lung hamartomas by multidetector computed tomography and positron emission tomography. *Ann Thorac Surg.* 2008 Dec; 86(6): p. 1769-72.
 252. Ojha B, Bartley S, Gundlapalli S, Mountz J. Effect of dietary intake before F-18 FDG positron emission tomographic scanning on the evaluation of a solitary pulmonary nodule. *Clin Nucl Med.* 2001 Nov; 26(11): p. 908-9.
 253. Bar-Shalom R, Valdivia A, Blafox M. PET imaging in oncology. *Semin Nucl Med.* 2000 Jul; 30(3): p. 150-85.
 254. Cheran S, Nielsen N, Patz EJ. False-negative findings for primary lung tumors on FDG positron emission tomography: staging and prognostic implications. *AJR Am J Roentgenol.* 2004 May; 182(5): p. 1129-32.
 255. Reyes Ojeda M, López Aznar D, Abreu Sánchez P, Uruburu Garcia E, Martínez Carsi C, Sopena Monforte R. Bronchioloalveolar carcinoma as potencial cause of false negative with PET-FDG. *Rev Esp Med Nucl.* 2005 Jul-Aug; 24(4): p. 254.
 256. Munden R, Bruzzi J. Imaging of non-small cell lung cancer. *Radiol Clin North Am.* 2005 May; 43(3): p. 460-80,vii.
 257. Laskin J, Sandler A, Johnson D. Redefining bronchioloalveolar carcinoma. *Semin Oncol.* 2005 Jun; 32(3): p. 329-35.
 258. Miller W, Husted J, Freiman D, Atkinson B, Pietra G. Bronchioloalveolar carcinoma: two clinical entities with one pathologic diagnosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1978 May; 130(5): p. 905-12.
 259. Lee K, Kim Y, Han J, Ko E, Park C, Primack S. Bronchioloalveolar carcinoma: clinical, histopathologic, and radiologic findings. *Radiographics.* 1997 Nov-Dec; 17(6): p. 1345-57.
 260. Berger K, Nicholson S, Dehdashti F, Siegel B. FDG PET evaluation of mucinous neoplasms: correlation of FDG uptake with histopathologic features. *AJR Am J Roentgenol.* 2000 Apr; 174(4): p. 1005-8.
 261. Yap C, Schiepers C, Fishbein M, Phelps M, Czernin J. FDG-PET imaging in lung cancer: how sensitive is it for bronchioloalveolar carcinoma?. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002 Sep; 29(9): p. 1166-73.
 262. Sun J, Park K, Sheen S, Yoon J, Yoon S, Lee K, et al. Clinical usefulness of the fluorodeoxyglucose (FDG)-PET maximal standardized uptake value (SUV) in combination with CT features for the differentiation of adenocarcinoma with a bronchioloalveolar carcinoma from other subtypes of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2009 Nov; 66(2): p. 205-10.
 263. Chun ELH, Kang W, Kim K, Goo J, Park C, Lee C. Differentiation between malignancy and inflammation in pulmonary ground-glass nodules: The feasibility of integrated (18)F-FDG PET/CT. *Lung Cancer.* 2009 Aug; 65(2): p. 180-6.
 264. Travis W, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson A, Geisinger K, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011 Feb; 6(2): p. 244-85.
 265. Dewan N, Gupta N, Redepenning L, Phalen J, Frick M. Diagnostic efficacy of PET-FDG imaging in solitary pulmonary nodules. Potential role in evaluation and

- management. *Chest*. 1993 Oct; 104(4): p. 997-1002.
266. Christensen J, Nathan M, Mullan B, Hartman T, Swensen S, Lowe V. Characterization of the solitary pulmonary nodule: 18F-FDG PET versus nodule-enhancement CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Nov; 187(5): p. 1361-7.
 267. Rohren E, Lowe V. Update in PET imaging of nonsmall cell lung cancer. *Semin Nucl Med*. 2004 Apr; 34(2): p. 134-53.
 268. Vansteenkiste J, Stroobants S. The role of positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose in respiratory oncology. *Eur Respir J*. 2001 Apr; 17(4): p. 802-20.
 269. Pozo-Rodríguez F, Álvarez-Martínez C, Melero-Moreno C, Pozo-García M, Marín-Roncero W, Martín-García I. Revisión Sistemática de la eficacia diagnóstica de la Tomografía por Emisión de Positrones en el Nódulo pulmonar Solitario. Proyecto de Investigación ISCIH 00/10038. 2004..
 270. Bar-Shalom R, Kagna O, Israel O, Guralnik L. Noninvasive diagnosis of solitary pulmonary lesions in cancer patients based on 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose avidity on positron emission tomography/computed tomography. *Cancer*. 2008 Dec 1; 113(11): p. 3213-21.
 271. Altamirano-Ley J, Estrada-Sánchez G, Ochoa-Carrillo F. Positron emission tomography and computed tomography (PET/CT) in lung cancer. *Cir Ciruj*. 2007 Jul-Aug; 75(4): p. 303-11.
 272. Deppen S, Blume J, Kensinger C, Morgan A, Aldrich M, Massion P, et al. Accuracy of FDG-PET to diagnose lung cancer in areas with infectious lung disease: a meta-analysis. *JAMA*. 2014 Sep 24; 312(12): p. 1227-36.
 273. Coleman R. PET in lung cancer. *J Nucl Med*. 1999 May; 40(5): p. 814-20.
 274. van Gómez López O, García Vicente A, Honguero Martínez A, Jiménez Londoño G, Vega Caicedo C, León Atance P, et al. (18)F-FDG-PET/CT in the assessment of pulmonary solitary nodules: comparison of different analysis methods and risk variables in the prediction of malignancy. *Transl Lung Cancer Res*. 2015 Jun; 4(3): p. 228-35.
 275. Al-Ameri A, Malhotra P, Thygesen H, Plant P, Vaidyanathan S, Karthik S, et al. Risk of malignancy in pulmonary nodules: A validation study of four prediction models. *Lung Cancer*. 2015 Jul; 89(1): p. 27-30.
 276. Zhuang H, Pourdehnad M, Lambright E, Yamamoto A, Lanuti M, Li P, et al. Dual time point 18F-FDG PET imaging for differentiating malignant from inflammatory processes. *J Nucl Med*. 2001 Sep; 42(9): p. 1412-7.
 277. Alkhawaldeh K, Bural G, Kumar R, Alavi A. Impact of dual-time-point (18)F-FDG PET imaging and partial volume correction in the assessment of solitary pulmonary nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Feb; 35(2): p. 246-52.
 278. Yang P, Xu X, Liu X, Gong J. The value of delayed (18)F FDG-PET imaging in diagnosis of solitary pulmonary nodules: A preliminary study on 28 patients. *Quant Imaging Med Surg*. 2011 Dec; 1(1): p. 31-4.
 279. Macdonald K, Searle J, Lyburn I. The role of dual time point FDG PET imaging in the evaluation of solitary pulmonary nodules with an initial standard uptake value less than 2.5. *Clin Radiol*. 2011 Mar; 66(3): p. 244-50.
 280. Khan A, Al-Jahdali H. Value of delayed 18F-FDG PET in the diagnosis of solitary

- pulmonary nodule. *J Thorac Dis.* 2013 Jun; 5(3): p. 373-4.
281. Treglia G, Taralli S, Calcagni M, Maggi F, Giordano A, Bonomo L. Is there a role for fluorine 18 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography in evaluating patients with mycobacteriosis?. A systematic review. *J Comput Assist Tomogr.* 2011 May-Jun; 35(3): p. 387-93.
 282. Chiu C, Lin Y, Hsu W, Chen C, Yeh J, Kao C. Shorter-time dual-phase FDG PET/CT in characterizing solid or ground-glass nodules based on surgical results. *Clin Imaging.* 2012 Sep-Oct; 36(5): p. 506-14.
 283. Barger RJ, Nandalur K. Diagnostic performance of dual-time 18F-FDG PET in the diagnosis of pulmonary nodules: a meta-analysis. *Acad Radiol.* 2012 Feb; 19(2): p. 153-8.
 284. Nakamoto Y, Zasadny K, Minn H, Wahl R. Reproducibility of common semi-quantitative parameters for evaluating lung cancer glucose metabolism with positron emission tomography using 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose. *Mol Imaging Biol.* 2002 Mar; 4(2): p. 171-8.
 285. Townsend D, Carney J, Yap J, Hall N. PET/CT today and tomorrow. *J Nucl Med.* 2004 Jan; 45(Suppl 1): p. 4S-14S.
 286. Ruiz Hernández G, Romero de Avila Y Avalos C, Carreras Delgado J. The value of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (18F-FDG PET) in diagnosis of neoplastic diseases. *Med Clin (Barc).* 2005 Feb 19; 124(6): p. 229-36.
 287. Lardinois D, Weder W, Hany T, Kamel E, Korom S, Seifert B, et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med.* 2003 Jun 19; 348(25): p. 2500-7.
 288. Sim Y, Goh Y, Dempsey M, Han S, Poon F. PET-CT evaluation of solitary pulmonary nodules: correlation with maximum standardized uptake value and pathology. *Lung.* 2013 Dec; 191(6): p. 625-32.
 289. Farid K, Poullias X, Alifano M, Regnard J, Servois V, Caillat-Vigneron N, et al. Respiratory-gated imaging in metabolic evaluation of small solitary pulmonary nodules: 18F-FDG PET/CT and correlation with histology. *Nucl Med Commun.* 2015 Jul; 36(7): p. 722-27.
 290. Buck A, Hetzel M, Schirrmeister H, Halter G, Möller P, Kratochwil C, et al. Clinical relevance of imaging proliferative activity in lung nodules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005 May; 32(5): p. 525-33.
 291. Cobben D, Elsinga P, Hoekstra H, Suurmeijer A, Vaalburg W, Maas B, et al. Is 18F-3'-fluoro-3'-deoxy-L-thymidine useful for the staging and restaging of non-small cell lung cancer?. *J Nucl Med.* 2004 Oct; 45(10): p. 1677-82.
 292. Maffione A, Grassetto G, Rampin L, Chondrogiannis S, Marzola M, Ambrosini V, et al. Molecular imaging of pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol.* 2014 Mar; 202(3): p. W217-23.
 293. Hsieh H, Lin S, Lin K, Lee C, Chang C, Wang S. The feasibility of 11C-methionine-PET in diagnosis of solitary lung nodules/masses when compared with 18F-FDG-PET. *Ann Nucl Med.* 2008 Jul; 22(6): p. 533-8.
 294. DeGrado T, Baldwin S, Wang S, Orr M, Liao R, Friedman H, et al. Synthesis and evaluation of (18)F-labeled choline analogs as oncologic PET tracers. *J Nucl Med.* 2001 Dec; 42(12): p. 1805-14.

295. Pieterman R, Que T, Elsinga P, Pruim J, van Putten J, Willemsen A, et al. Comparison of (11)C-choline and (18)F-FDG PET in primary diagnosis and staging of patients with thoracic cancer. *J Nucl Med*. 2002 Feb; 43(2): p. 167-72.
296. Hara T. 18F-fluorocholine: a new oncologic PET tracer. *J Nucl Med*. 2001 Dec; 42(12): p. 1815-7.
297. Balogova S, Huchet V, Kerrou K, Nataf V, Gutman F, Antoine M, et al. Detection of bronchioloalveolar cancer by means of PET/CT and 18F-fluorocholine, and comparison with 18F-fluorodeoxyglucose. *Nucl Med Commun*. 2010 May; 31(5): p. 389-97.
298. Tian M, Zhang H, Higuchi T, Oriuchi N, Endo K. Oncological diagnosis using (11)C-choline-positron emission tomography in comparison with 2-deoxy-2-[(18)F] fluoro-D-glucose-positron emission tomography. *Mol Imaging Biol*. 2004 May-Jun; 6(3): p. 172-9.
299. Kaira K, Oriuchi N, Shimizu K, Tominaga H, Yanagitani N, Sunaga NIT, et al. 18F-FMT uptake seen within primary cancer on PET helps predict outcome of non-small cell lung cancer. *J Nucl Med*. 2009 Nov; 50(11): p. 1770-6.
300. Huang Y, Lu H, Liu F, Huang Y, Lin M, Chen C, et al. Solitary pulmonary nodules differentiated by dynamic F-18 FDG PET in a region with high prevalence of granulomatous disease. *J Radiat Res*. 2012; 53(2): p. 306-12.
301. Miwa K, Inubushi M, Wagatsuma K, Nagao M, Murata T, Koyama M, et al. FDG uptake heterogeneity evaluated by fractal analysis improves the differential diagnosis of pulmonary nodules. *Eur J Radiol*. 2014 Apr; 83(4): p. 715-9.
302. Alpert J, Lowry C, Ko J. Imaging the Solitary Pulmonary Nodule. *Clin Chest Med*. 2015 Jun; 36(2): p. 161-178.
303. Mazzei M, Cioffi Squitieri N, Guerrini S, Di Crescenzo V, Ross M, Fonio P, et al. Quantitative CT perfusion measurements in characterization of solitary pulmonary nodules: new insights and limitations. *Recenti Prog Med*. 2013 Jul-Aug; 104(7-8): p. 403-7.
304. Sim Y, Poon F. Imaging of solitary pulmonary nodule-a clinical review. *Quant Imaging Med Surg*. 2013 Dec; 3(6): p. 316-26.
305. Coolen J, Vansteenkiste J, De Keyzer F, Decaluwé H, De Wever W, Deroose C, et al. Characterisation of solitary pulmonary lesions combining visual perfusion and quantitative diffusion MR imaging. *Eur Radiol*. 2014 Feb; 24(2): p. 531-41.
306. Usmanij E, de Geus-Oei L, Bussink J, Oyen W. Update on F-18-fluoro-deoxy-glucose-PET/computed tomography in non small cell lung cancer. *Curr Opin Pulm Med*. 2015 Jul; 21(4): p. 314-21.